

Aus der Medizinischen Tierklinik
der Veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Leipzig

Vorkommen und Bedeutung von Normokalzämien bei post partum festliegenden Kühen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades eines
Doctor medicinae veterinariae (Dr. med. vet.)
durch die Veterinärmedizinische Fakultät
der Universität Leipzig

eingereicht von
Dominic Bäuml
aus Tirschenreuth

Leipzig, 2014

Mit Genehmigung der Veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Leipzig

Dekan: Prof. Dr. Manfred Coenen

Betreuer: apl. Prof. Dr. habil Manfred Fuerll

Gutachter: apl. Prof. Dr. Manfred Fürll, Medizinische Tierklinik,
Veterinärmedizinische Fakultät der Universität Leipzig

Prof. Dr. Rudolf Staufenbiel, Klinik für Kleintiere,
Freie Universität Berlin

Tag der Verteidigung: 08.04.2014

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Literaturübersicht	2
2.1	Hypokalzämische Gebärparese	3
2.2	Normokalzämische Gebärparese	10
2.2.1	Übersicht	10
2.2.2	Hypophosphatämie und Festliegen	11
2.2.3	Hypomagnesämie und Festliegen	19
2.2.4	Fettmobilisationssyndrom, Ketose und Festliegen	20
2.2.5	Downer Cow Syndrom	25
2.2.6	Entzündung und Festliegen	32
3	Tiere, Material und Methoden	39
3.1	Untersuchte Kühe	39
3.2	Methoden	39
3.2.1	Klinische Untersuchung	39
3.2.2	Blutuntersuchung	40
3.2.2.1	Entnahme, Aufbereitung und Aufbewahrung	40
3.2.2.2	Bestimmung der Blutparameter	41
3.3	Therapiemaßnahmen	43
3.4	Statistische Methoden	44
4	Ergebnisse	45
4.1	Ergebnisse der Anamnese	45
4.2	Ergebnisse der klinischen Untersuchung und Therapie	48

4.3	Befunde der labordiagnostischen Untersuchung	50
4.3.1	Mineralstoffe und Metabolite	50
4.3.2	Entzündungsmarker	67
4.3.3	Tiere mit Retentio sec.	73
4.3.4	Euthanasierte Tiere	76
5	Diskussion	83
5.1	Anamnese und Klinik	83
5.2	Befunde labordiagnostischer Untersuchungen	88
5.3	Festlieger ohne Hypokalzämie	89
5.4	Festlieger mit Nachgeburtsverhaltung	98
5.5	Festlieger mit Exitus letalis	100
5.6	Schlussfolgerungen	104
6	Zusammenfassung	105
7	Summary	107
8	Literaturverzeichnis	109

Anhang

Abkürzungsverzeichnis

µg	Mikrogramm
a.p.	ante partum
Abb.	Abbildung
AP	alkalische Phosphatase
APP	Akute-Phase-Protein
APR	Akute-Phase-Reaktion
ARD-Test	Appetit-Rumination-Defäkations-Test
ASAT	Aspartat-Aminotransferase
ATP	Adenosintriphosphat
BCS	Body condition score
BHB	Beta Hydroxy Butyrat
Ca	Kalzium
CK	Kreatinkinase
Cl	Chlorid
CRH	Kortiko-Releasing-Hormon
CT	Kalzitonin
d	Tag
DC	Downer Cow
DCAB	Diätetische-Kationen-Anionen-Bilanz
DCS	Downer Cow Syndrome
DGKC	Deutsche Gesellschaft für klinische Chemie
DIC	disseminierte intravasale Koagulopathie
Fa.	Firma
FFS	freie Fettsäuren
FV	Fleckvieh
G	Gravitationskonstante = Erdbeschleunigung
GLDH	Glutamat-Dehydrogenase
GP	Gebärparese
h	Stunde
Hp	Haptoglobin
HRMS	Hepato-Renales-Muskuläres-Syndrom
Hypo phos	hypophosphatämisch
Hypo-Ca	Hypokalzämie
i.m.	intramuskulär
i.v.	intravenös
K	Kalium
kDa	kilo-Dalton
kg	Kilogramm
l	Liter
LMV	Labmagenverlagerung
LV	Leberverfettung
meq	milliequivalent
Mg	Magnesium
ml	Milliliter

Na	Natrium
ng	Nanogramm
Nicht Hypo phos	nicht hypophosphatämisch
nm	Nanometer
NSAID	non-steroidal anti-inflammatory drugs
NSBA	Netto-Säure-Basen-Ausscheidung
o.b.B	ohne besonderen Befund
p.p.	post partum
PBS	phosphate-gepufferte Natriumchloridlösung
Pi	anorganisches Phosphat
PTH	Parathormon
Ret. sec.	Retentio secundinae
S	Schwefel
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
Tab.	Tabelle
TEAC	Trolox Equivalent Antioxidative Capacity
TNF- α	Tumornekrosefaktor alpha
TS	Trockensubstanz
U	Unit

1 Einleitung

Das Krankheitsbild des Festliegens der Milchkuh ist bereits seit etwa 200 Jahren bekannt. Und schon früh erkannte man Risikofaktoren: Bereits 1891 beschrieb SCHWABE „milchreiche, gefräßige Kühe, die fett und wohlgenährt“ sind als prädisponierte Gruppe. Auch an der Inzidenz von etwa durchschnittlich 5-10 % hat sich in den letzten Jahrzehnten kaum etwas geändert (JORGENSEN 1974; FÜRLL und OETZEL 2002; EVERTZ 2006; HOOPS 2007; MELENDEZ et al. 2009). Jedoch wurde in Publikationen jüngerer Zeit vermehrt postuliert, dass die klassische Gebärpause (GP), mit einer reinen Hypokalzämie entsprechend dem Typ III von BOSTEDT (1973a), zunehmend von atypischen Formen verdrängt werde. Diese atypischen Formen zeichnen sich oftmals durch eine variable Klinik, relative Therapieresistenz und physiologische Kalzium(Ca)-Konzentration aus (WITTEK und FÜRLL 2002; PICHON 2008). Ursächlich wird die atypische GP mit einer Hypophosphatämie in Verbindung gebracht (HOFMANN und EL AMROUSI 1971; STAUFENBIEL et al. 2002; FÜRLL 2005).

In der Praxis wird aber auch vermehrt das Auftreten von Festliegern mit physiologischen Ca- und anorganischen Phosphat (Pi)-Serumkonzentration beschrieben, so dass sich die Frage nach möglichen weiteren Festliegerursachen stellt.

Aber nicht das Festliegen allein, sondern viel mehr die damit verbundenen Komplikationen und Begleiterkrankungen schreiben dem Festliegen eine oft unterschätzte Bedeutung zu und dies nicht nur medizinisch, sondern unter den Gesichtspunkten der modernen Milchproduktion auch betriebsökonomisch.

Zu den häufigsten Begleiterkrankungen des Festliegens gehören die Infektionen von Euter und Uterus, Septikämie und die metabolische Affektion der Leber, Labmagenverlagerung (LMV), Wehenschwäche mit Nachgeburtsverhaltung (Ret. sec.) sowie der Gebärmuttervorfall.

Als schwerwiegendste Komplikation, weil oft mit dem Tod des Tieres verbunden, wird das sog. Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) infolge zu spät erkannter infektiös-septikämischer Vorgänge erachtet (FÜRLL und FÜRLL 2006; PEVEC 2007). Die septikämischen Erscheinungen werden mit Verdauungsstörungen und Hypophosphatämien (STAUFENBIEL et al. 2002; FÜRLL 2006) direkt in Verbindung gebracht.

Im englischsprachigen Raum ist für das finale Stadium des Festliegens mit einer generalisierten Entzündungs- und Schockreaktion der Begriff des Downer Cow Syndroms (DCS) geprägt worden. Es lässt sich am besten als Sammelbegriff für Festlieger definieren, die nach zweimaliger Therapie innerhalb von 24 - 48 h immer noch nicht in der Lage sind, aus eigener Kraft aufzustehen (FÜRLLE und SATTLER 2002). In der Literatur wird das DCS auch als Komplikation mit relativ häufig letalem Ausgang beschrieben (CURTIS et al. 1970; LITLEDIKE et al. 1981; COX et al. 1982; GOFF 2000). Vor diesem Hintergrund bleibt jedoch ungeklärt, wie eine zum Festliegen führende metabolische Entgleisung frühzeitig erkannt werden kann.

Daraus ergeben sich für diese Arbeit folgende Fragestellungen:

1. Existieren nachweisbare Mineralstoffimbalancen im Serum beim nicht-hypokalzämischen Festlieger?
2. Welche anderen metabolisch und entzündungsassoziierte Serumparameter können, wenn sie verändert sind, zum Festliegen führen?
3. Inwiefern lassen Entzündungsparameter bei Festliegern eine klinische Aussage und eine Einschätzung der Prognose zu?

2 Literaturübersicht

Eine Definition der einzelnen Festliegertypen nach der Konzentration der Serummineralstoffe beschreiben HOFMANN und EL AMROUSI (1970), BOSTEDT (1973a) und HOSPES (2003):

Tab. 1: Gebärparesetypen nach BOSTEDT (1973a)

GP-Typ	Ca-	Pi	Magnesium
I	↓	↓	Ø
II	Ø	Ø	Ø
III	↓	Ø	Ø
IV	Ø	↓	Ø
V	Ø	Ø	↓

2.1 Hypokalzämische Gebärparese (GP)

Obwohl seit rund 200 Jahren bekannt, hat die Gebärparese (Synonyme: postpartales Festliegen, Kalbefieber) bis heute nicht an Bedeutung verloren. In Hinblick auf Therapie und Therapieerfolg bereitet gerade die atypische Form, im Gegensatz zur klassischen Form, oftmals größere Schwierigkeiten.

Unter der *klassischen Form* versteht man eine nicht-infektiöse, akute (FÜRLI et al. 2001, FÜRLI 2005) metabolische Störung der Ca-Homöostase aufgrund des hohen Bedarfs an Ca zu Beginn der Laktation (LITLEDIKE et al. 1981; ZEPERITZ 1992; LIESEGANG 2001). Die Hypokalzämie wird als die häufigste Ursache für das Festliegen angesehen (GELFERT et al. 2007a). Diese auch als *Milchfieber* bezeichnete klinische Manifestation einer Hypokalzämie (RADOSTITS et al. 2000; THILSING-HANSEN et al. 2002) tritt zumeist im kalbungsnahen Zeitraum (ZEPERITZ 1992), d.h. ein bis drei Tage um die Kalbung (BOSTEDT et al. 1979; FÜRLI 2005) und besonders bei Hochleistungskühen auf. Sie wird jedoch auch unabhängig vom Partus, in späteren Laktationsstadien oder sogar ante partum (a.p.) beobachtet. Eine jahreszeitliche Häufung scheint es nicht zu geben (HOOPS 2007).

Die prädisponierenden Faktoren, die zum Entgleisen der Ca-Homöostase führen, sind vielfältig.

Als wichtigste können benannt werden:

- Fortschreitendes Alter der Kuh, d.h. älter als sechs Jahre (BOSTEDT und BLESS 1993)
- eine immunmodulatorische Komponente des puerperalen Knochenstoffwechsels (WITTEK 2011)
- ein qualitativ verändertes immunologisches Profil pluriparer gegenüber primiparen Kühen (WITTEK 2011; JONSSON et al. 2013)
- steigende Laktations- bzw. Kalbungsnummer, d.h. drei und mehr Kalbungen (ZEPERITZ 1992; HORST et al. 1994)
- Rassedispositionen für Jersey-, Swedish Red-, White- und Channel-Island-Kühe (OETZEL 1991; GOFF und HORST 1997; GOFF 2000; ROCHE 2001; WILSON 2001; HOSPES 2003)
- hohe Milchleistung von über 9000 kg (GRÖHN et al. 1989; HORST et al. 1997; LIESEGANG 2001; WILSON 2001) sowie hohe Einsatzleistung und hoher Fettgehalt (ZEPERITZ 1992; FÜRLI 2005),

- Verfettung (STUDER 1998; ILLEK und DOUBEK 2002; WILSON 2001; FÜRLI 2005; HECKEL 2009),
- (suboptimale) Zusammensetzung der Futterration (BOSTEDT et al. 1979; BOSTEDT und BLESS 1993; WILSON 2001) – qualitativ und quantitativ: hohe Ca-Gaben in der präpartalen Ration (RINGS et al. 1997; MOREIRA et al. 2009), defizitäre Magnesium (Mg)-Versorgung (RINGS et al. 1997; ROCHE 2001), Überschuss an Pi a.p. (CURTIS et al. 1984; MOREIRA et al. 2009), zu reichliche Kalium (K)-Aufnahme mit dem Futter (GOFF und HORST 1997)
- eine stärkere Belastung des Energie- und Fettstoffwechsels a.p. (FÜRLI et al. 2006c; HOOPS 2007)
- ungünstige Wettersituationen, insbesondere der schnelle Umschlag von Hochdruck- zu Tiefdruck-Zonen, Föhnlage und steigende Luftfeuchtigkeit (WIENDJECK 1944; HOFER 1948; RADICKE 1966; SIMESSEN 1974; TROMP 1976; SCHNIER et al. 2002; ROCHE und BERRY 2006)

Als Auslöser für die Hypokalzämie werden in der Literatur genannt:

- Missverhältnis von Ca-Bedarf und Ca-Verfügbarkeit zum Zeitpunkt der Kalbung (GOFF und HORST 1997; RUKKWAMSUK et al. 1999)
- Verringerte Reaktivität des Knochengewebes auf Hormone der Ca-Homöostase mit steigendem Alter der Kuh: Mit steigendem Alter sinkt die Dichte der Vitamin-D₃-Rezeptoren im Knochen (GOFF und REINHARDT 1991; JOHNSON et al. 1995; HORST et al. 1997)
- Abnehmende Aktivität der Alkalischen Phosphatase mit steigender Laktationszahl (ECKERMANN 2007; JONSSON et al. 2013)
- Unzureichende Ca-Resorption im Darm (GOFF und HORST 1997; MOREIRA et al. 2009)
- Gesteigerte Aktivität der C₂₄-Hydroxylase im Alter (inaktiviert Vitamin D₃) (JOHNSON et al. 1995)
- Reduzierte Genexpression für die Bereitstellung von Kalzitronin (ZEBELI et al. 2013)
- Erhöhte Blutkonzentration von Kortisol und Östrogen durch Kalbung und vor allem durch Kalbungsstress (GOFF und HORST 1997)

Klinisch äußert sich die klassische GP in folgenden Symptomen:

- Festliegen
- verringerte oder eingestellte Futteraufnahme
- gestörtes Allgemeinverhalten bis hin zum Koma
- vermindertes Blutkalzium unter 2,0 mmol/l

Eine Möglichkeit, anhand des klinischen Bildes die Ca-Konzentration im Blut semiquantitativ abzuschätzen, beschreiben BJÖRNSSELL et al. (1969) mit dem Appetit-Rumination-Defäktions-Test (ARD-Test).

GOFF und HORST (1997) haben beobachtet, dass 50,0 % aller untersuchten Kühe am ersten Tag nach der Kalbung eine milde Hypokalzämie in Bereich von 1,85-2,00 mmol/l aufweisen, ohne klinisch auffällig zu sein, woraus sie ableiteten, dass die meisten späteren klinischen Hypokalzämiker in diesem Stadium unerkannt bleiben und sich einer frühen metaphylaktischen Therapie entziehen. Nach REINHARDT et al. (2010) schwankt die Inzidenz einer subklinischen Hypokalzämie zwischen 35 und 50 %, wobei die subklinische Hypokalzämie mit einer erhöhten Fettstoffwechselbelastung einhergeht.

Als Komplikationen einer Hypokalzämie werden die meisten Peripartalerkrankungen beschrieben:

- verminderte Immunantwort (KIMURA et al. 2006)
- Septikämie, Mastitis, Endometritis (RIOND 2001; HOUE et al. 2001)
- Darmatonien mit Endotoxämie und Laminitis (RADOSTITS et al. 2000)
- Leberdegenerationen und Ketose (HORST et al. 2004; REINHARDT et al. 2010)
- Labmagenverlagerung, Wehenschwäche, Nachgeburtsverhaltung (GOFF et al. 1996; GOFF und HORST 1997; RIOND 2001; ILLEK und DOUBEK 2002)
- Gebärmuttervorfall (MARKUSFELD 1993; RIOND 2001)

Als Therapie erfolgt die Infusion von Ca-haltigen Lösungen (HORST et al. 1997).

Zuerst wurden Lösungen mit Ca-Chlorid verwendet (SJÖLLEMA 1929), dessen Nachteil die schlechte Herzverträglichkeit und hohe Gewebsreizung ist (GOFF 1999b; PLUMB 2002). Heute verwendet man aufgrund der deutlich besseren Herz- und Gewebeverträglichkeit Ca-Glukonat oder Ca-boroglukonat (GOFF 1999b; UNGEMACH 2002).

Als Dosis wird eine Menge von 8-10 g Ca/500 kg Körpermasse (KM) empfohlen (CURTIS et al. 1978; GRÜNDER 1985; KVART und LARSSON 1987; GOFF und HORST 1993; ABELE 1999). Diese Menge entspricht 20-25 mg Ca/kg (FREY und LÖSCHER 2002a;

STAUFENBIEL et al. 2002b) oder 500 ml einer 24 %igen Ca-Glukonatlösung (STAUFENBIEL 2002a).

Als Infusionsgeschwindigkeit ist eine Menge von etwa 1 g Ca pro Minute einzuhalten (KVART et al. 1982; GOFF 1999b), da es sonst zu unerwünschten Wirkungen des Ca kommen kann: UNGEMACH (2002) beschreibt Unruhe, Muskelzittern bis hin zum Kollaps. PLUMP (2002) nennt ebenfalls schwere Arrhythmien bis hin zum Herzstillstand. Einen Einfluss auf die langfristige Entwicklung der Ca-Konzentration und den Therapieerfolg hat die Infusionsrate nicht (BRAUN et al. 2009).

Ca-Glukonat kann durch seine gute Gewebsverträglichkeit sogar subkutan angewendet werden (DAERR et al. 1971; FREY und LÖSCHER 2002a). CURTIS et al. (1978) und OETZEL (1988) kamen zu dem Schluss, dass durch die Kombination von intravenöser (i.v.)-Gabe und einem subkutanen Depot von Ca-Glukonat die besten Therapieerfolge zu erzielen seien. FENWICK (1994) ging sogar noch weiter, indem er die These vertritt, dass die alleinige i.v.-Behandlung zu einem unzureichenden Erfolg führt.

Eine weitere Alternative ist die Verwendung von Ca-Mg-Aspartat-Lösungen in der i.v.-Therapie (ANDRESEN et al. 1999), wobei die Vorteile vor allem bei dem verwendeten Mg liegen sollen, das die kardiotoxische Wirkung des Ca vermindert (STÖBER 1978a; FREY und LÖSCHER 2002a). Demgegenüber steht die These von MULLEN (1977), dass allein Ca ausreichend sei und der Einsatz von Mg und Pi unnötig. Nach STAUFENBIEL (2002b) kann für den therapeutischen Erfolg auf den Einsatz von Magnesium verzichtet werden, weil die klassische GP ohnehin meist mit einer Hypermagnesämie einhergeht.

Die Verabreichung von oralen Ca-Präparaten ist 24 h a.p. bis 24 h post partum sinnvoll (JONSGARD et al. 1971; QUEEN et al. 1993; GEBRESELASSIE 2010) und gleichzeitig eine gute Rezidivprophylaxe (GRÜNDER 1985; CHIEZE und BODET 1992; GOFF und HORST 1993; ABELE 1999). Hingegen sehen BRAUN et al. (2008) keinen signifikanten Unterschied beim Einsatz oraler Ca-Präparate, sehr wohl jedoch bei der Verwendung von Pi-Präparaten.

Durch die exogene Ca-Zufuhr wird die Freisetzung von PTH gehemmt (GOFF 1999b), wodurch es zu einem reaktiven Abfall des Ca kommt, was jedoch keinen Einfluss auf die Entstehung von Rezidiven zu haben scheint (DAERR et al. 1971).

KVART et al. beschreiben 1982 die Möglichkeit einer lebensbedrohlichen Hyperkalzämie etwa dann, wenn kein Laborbefund vorliegt. Das lässt sich dadurch vermeiden, dass man sich an den Ergebnissen des ARD-Tests orientiert und dem entsprechend Ca vorsichtig dosiert verabreicht (GOFF 1999b; PLUMB 2002)

Nach HAPKE et al. (1971) steigt die Plasma-Ca-Konzentration nach der Infusion für etwa 5-7 Stunden an, was von GOFF (1999b) bestätigt wird. Somit dient die Infusion nur zur Überbrückung, bis die Homöostase wieder funktioniert (ROSSOW und BOLDUAN 1994b; HUNT und BLACKWELDER 2002), was spätestens nach 2-3 d der Fall ist (OETZEL und GOFF 1999).

Die Heilungsrate beschreibt STÖBER (1978a) mit 80,0 %. GELFERT et al. (2007) geben sogar eine Heilungsrate von 90-95 % an. 60 % der Kühe stehen direkt nach der Behandlung auf und 15 % kommen nach ca. 2 h zum Stehen (STÖBER 1978a; RADOSTITS et al. 2000; HUNT und BLACKWELDER 2002; MARTIG 2002). Die Rezidivrate in den ersten 48 h wird mit 25-30 % beziffert (RADOSTITS et al. 2000; HUNT und BLACKWELDER 2002; MARTIG 2002; PICHON 2008). In 5-15 % der Fälle ist mit einem Totalverlust des Tieres zu rechnen (RADOSTITS et al. 2000; MARTIG 2002; GELFERT et al. 2007; PICHON 2008).

Als Begleittherapie wird bis in die jüngste Literatur die Anwendung der Euterinsufflation mit Luft beschrieben, vor allem bei Patienten mit hohen kardiotoxischem Risiko (MARTIG 2002), wobei aber die Gefahr der Entstehung einer Mastitis beachtet werden muss (STÖBER 1978a; DIRKSEN 1980a; OETZEL 1988; HUNT und BLACKWELDER 2002).

Bei Anzeichen eines Energiedefizits hat sich der Einsatz von Glukoseinfusionen bewährt (STAUFENBIEL 1999b), wobei die induzierte Hyperglykämie die Gefahr einer erhöhten renalen Pi-Ausscheidung mit sich bringt (OETZEL und GOFF 1999).

WINKLER und FÜRLI (2003), PICHON (2008) sowie PICHON und FÜRLI (2012) befürworten den Einsatz von Glukokortikoiden, wobei der Einsatz von nicht-steroidalen Entzündungshemmern (NSAID) eher nachteilig zu sein scheint (SHWARTZ et al. 2009).

Vitamin D₃ wird vor allem in der Prophylaxe mit Erfolg eingesetzt. GÜRTLER et al. (1977) beschreiben eine 91 %ige Senkung der Gebärgarese(GP)-Inzidenz, wenn Vitamin D₃ ab dem 7. Tag a.p. intramuskulär (i.m.) angewendet wird. Bei einer starken metabolischen Belastung oder einer Verfettung der Leber ist der Einsatz fast wirkungslos, da der Vitamin-D-Metabolismus in der Leber kaum noch möglich sein soll (GÜRTLER et al. 1977; ZEPPERITZ und KIUPEL 1990). Einen vergleichbaren Prophylaxeansatz beschreibt KEHRLE (2011) durch den Einsatz eines Extrakts der kalzinogenen (Vitamin D₃-Glykosid) Pflanze *Solanum glaucophyllum* 10 Tage vor dem Kalbetermin. Der Einfluss auf den Ca- und Pi-Stoffwechsel unterschied sich dabei nicht signifikant zum Einsatz von Vitamin D₃. Vorteile ergaben sich gegenüber dem Einsatze von Vitamin D₃ in einem größeren Zeitfenster.

Als das wohl praktikabelste Mittel zu Vermeidung der GP gilt heute der gezielte Eingriff in die Fütterung. Insbesondere der Ca-armen Diät in der Trockenstehphase kommt dabei eine große Rolle zu.

Eine angemessene Ca- und Pi-Diät steigert die Hormonaktivitäten für eine effizientere Homöostase (JONSSON 1979) und verbessert die Ca-Resorption (MOREIRA et al. 2009). Eine alimentäre Hypokalzämie in der Transitphase steigert die Synthese und Freisetzung von Parathormon (PTH) (GOINGS et al. 1974; WIGGERS et al. 1975; GOFF 2000), wohingegen ein Überschuss an Pi im Futter die Vitamin D₃ Synthese in den Nieren hemmt (JORGENSEN 1974; KOLB 1979, 1983; GOFF 2000; RADOSTITS et al. 2000). GOFF (2000) und PFEFFER (2002) kommen zu dem Schluss, dass das Ca:Pi-Verhältnis ohne besondere Bedeutung sei. Das Ziel hingegen müsse es sein, in der Tagesration eine absolute Gesamtmenge von 15-25 g Ca pro Tag zu erreichen (JONSSON 1979; THILSING-HANSEN et al. 2002). Auch der Einsatz von Ca-Bindern sei sinnvoll, um eine Tagesdosis von etwa 20 g Ca pro Tag zu realisieren (THILSING-HANSEN und JØRGENSEN 2001). Jedoch haben Kalziumbinder den Nachteil, dass die Futteraufnahme sinkt und die Tiere in eine ketotische Stoffwechsellage geraten können (GRABHERR et al. 2008).

Eine weitere diätetische Möglichkeit ist der Einsatz von sauren Salzen.

Durch einen alkalischen Blut-pH kann die Proteinbindung des Ca erhöht werden, wodurch indirekt das freie Ca im Plasma sinkt (HUNT und BLACKWELDER 2002). Eine Azidose hingegen erhöht die Knochenmobilisierung und die Kalziurese (GOFF 2000; FETTMANN 2001; GELFERT et al. 2007b; GELFERT et al. 2009c) und steigert gleichzeitig die intestinale Ca-Absorption (CASHMANN 2002b). Des Weiteren ist bei einem Blut-pH von 7,35 die PTH-Rezeptorbindung am höchsten. Sie sinkt mit steigendem pH-Wert (GOFF 2000). Aus diesen Beobachtungen ergibt sich, dass das erklärte Ziel der Fütterung eine milde Azidose sein muss.

Das am häufigsten verwendete saure Salz ist das Ammoniumchlorid. Beim Einsatz von etwa 100 g pro Tier und Tag lässt sich die Inzidenz der GP um etwa 80 % senken (GREUPNER et al. 1977).

Die Diätetische-Kationen-Anionen-Bilanz (DCAB) sollte etwa -100 bis -150 meq/kg Trockensubstanz betragen (OETZEL und GOFF 1999; GELFERT et al. 2002b; BENDER 2003; GELFERT et al. 2009c). Für die Berechnung werden nur die vier wichtigsten Ionen verwendet:

$$\text{DCAB (meq/kg TS)} = (\text{K} + \text{Na}) - (\text{Cl} + \text{S})$$

(GOFF 2000; MARTENS 2000; OETZEL 2002; STAUFENBIEL 2002a)

Am sinnvollsten ist es, die K-Last zu reduzieren, was aber bei der K-Überdüngung der Nutzflächen so gut wie nicht möglich ist (HUNT und BLACKWELDER 2002; OETZEL 2002; MAHLKOW-NERGE 2003). Somit hat man nur die Möglichkeit, die Vorlage von Schwefel (S) und Chlorid (Cl) zu erhöhen, was meist in Form der Mg-Salze (Magnesiumchlorid und -sulfat) geschieht (OETZEL 2002; GELFERT et al. 2009b).

Allein durch eine kalziumarme Diät in der Transitphase lässt sich die Gebärpauseinzidenz deutlich reduzieren, die optimale Ration wäre jedoch sowohl kalziumarm als auch durch anionische Salze angesäuert (GELFERT und STAUFENBIEL 2008).

Das Problem, das alle sauren Salze gemein haben, ist die schlechte Schmackhaftigkeit, die zu einer schlechten Akzeptanz bei den Tieren und damit zu einer Reduktion der Trockensubstanzaufnahme führt (GELFERT und STAUFENBIEL 2002c; GELFERT et al. 2006a). Gleichzeitig jedoch sollte die Fütterung saurer Salze zweimal täglich erfolgen, da der erwünschte Effekt nach 12 h bereits nachlässt (GELFERT et al. 2009c).

Eine praktikable Methode zur Überwachung der Ansäuerung des Organismus ist die Erfassung der Netto-Säure-Basen-Ausscheidung (NSBA) im Harn (FÜRLI und HÖRIGEL 2002; GELFERT und STAUFENBIEL 2002a; GASTEINER et al. 2003; CONSTABLE et al. 2009), wobei K die Hauptrolle bei der Ansäuerung des Harns spielt (CONSTABLE et al. 2009).

Eine weitere etablierte Prophylaxe ist der Einsatz oral verabreichter Ca-Präparate im peripartalen Zeitraum. Als optimales Anwendungsschema wird empfohlen, die Lösung 12 h vor der Kalbung, direkt zur Kalbung, 12 h p.p. und 24 h p.p. einzugeben (OETZEL 1996; THILSING-HANSEN 2002). Zuerst wurde Ca-Chlorid angewandt (RINGARP et al. 1967), was gleich zwei erwünschte Effekte erbrachte: Zum einen hebt es den Serum-Ca-Konzentration (PERNTHANER et al. 1996), zum anderen säuert es den Blut-pH-Wert an (RINGARP et al. 1967; SCHÜLTHEN und MOLL 1998). Der entscheidende Nachteil des Ca-Chlorids ist wiederum die bereits erwähnte Gewebsaggressivität, die bei zu starker Konzentration Verätzungen an der Vormagenschleimhaut hervorrufen kann (GELFERT et al. 2009b). Die Beigabe eines Puffers ist dabei jedoch nicht sinnvoll, da dadurch der gewünschte Effekt der sauren Salze ebenfalls neutralisiert wird (GELFERT et al. 2006b). Besser toleriert werden Formulierungen als Gele, Emulsionen oder Boli (OETZEL et al. 1998). Aber auch hier besteht die Gefahr von Vormagenschäden, Aspiration und vor allem von Fehleingaben

der Boli in die Trachea (HALLGREN 1965; RINGARP et al. 1967; STÖBER 1978a; WENTINK und INGH 1992; KÜMPER 1992). GELFERT et al. (2009b) sehen jedoch keinen nachteiligen Effekt von Kalziumverbindungen auf die Vormagenfunktion und die Synthese von kurzkettigen Fettsäuren.

Die Verbindung der Wahl ist Ca-Propionat (GOFF et al. 1996; PEHRSON et al. 1998; GEBRESELASSIE 2010): Es ist zum einen eine gut verträgliche Ca-Quelle und zum anderen wird mit dem Propionat eine glukoplastische Substanz verabreicht, die dem Energiehaushalt zu Gute kommt.

Ferner gibt es für die Prophylaxe noch die Empfehlung für die Verabreichung von subkutanen Ca-Glukonat Depots vor der Kalbung (BOSTEDT und BLESS 1993). ZEPPERITZ (1990a) empfiehlt ein restriktives Ausmelken in den ersten Tagen nach der Kalbung. GOFF et al. führten 1989 erfolgreiche Versuche mit PTH-Implantaten durch. Und Fülll arbeitet seit Jahren erfolgreich mit Glukokortikoiden (WINKLER und FÜRL 2003).

2.2 Die normokalzämische Gebärparese

2.2.1 Übersicht

Unter den nicht-klassischen Festliegern kann man alle festliegenden Kühe verstehen, deren Ursache für das Festliegen nicht auf einer reinen Hypokalzämie beruht:

- atypisches Festliegen
- tetanoide Form
- metabolisch/ alimentär
- traumatisch
- toxisch
- infektiös

Der „atypische Festlieger“ zeichnet sich durch eine reine Hypophosphatämie aus.

Die tetanoide Form ist eine reine Hypomagnesämie, bei physiologischen Ca und Pi-Konzentrationen (ZEPPERITZ 1992).

Das metabolisch bedingte Festliegen ist ein Begriff für alle stoffwechselassoziierten Ursachen. Die wichtigsten Vertreter dabei sind das Fettmobilisationssyndrom, die Fettleber und die Ketose.

Bei den traumatischen Ursachen sind die wichtigsten Auslöser Geburtsverletzungen der Knochen und Weichteile im Bereich des Beckens, aber auch das Ausgrätschen und alle anderen Traumata kommen in Betracht.

Unter den toxischen Ursachen werden alle Noxen verstanden, die eine adäquate Muskelkoordination einschränken oder unterbinden. Die bekanntesten Vertreter sind sicher das Botulinum-Toxin.

Hinter den infektiösen Agenzien verbergen sich alle lokalen und generalisierten Entzündungsprozesse, die es der Kuh unmöglich machen, eigenständig zu stehen.

In diesem Kontext wurde im englischsprachigen Raum der Begriff des „Downer Cow Syndroms“ (DCS) bzw. der „Downer Cow“ (DC) geprägt.

Eine klare, einheitliche Definition gibt es in der Literatur hierfür nicht. Einige Autoren sehen das DCS als einen eigenständigen Krankheitskomplex an. Hierbei ist die DC als eine Kuh definiert, die ohne diagnostizierbaren Grund festliegt (FENWICK 1969; COX et al. 1982).

Die überwiegende Anzahl der Autoren definiert das DCS als eine sekundäre Komplikation einer Primärkrankheit, wobei die GP die am häufigsten genannte ist (BJÖRSEL et al. 1969; CURTIS et al. 1970; CORREA et al. 1993; MENARD und THOMPSON 2007).

2.2.2 Hypophosphatämie und Festliegen

Der Begriff der atypischen GP wurde erstmals 1962 von HALLGREN geprägt (FÜRLI et al. 2004). SEIDEL (1966) sieht darin ein Festliegen mit einem freien Sensorium, einer Parese speziell der Hinterhand, eine moderate Hypokalzämie und eine deutliche Hypophosphatämie. STAUFENBIEL et al. (2002) definieren die atypische GP als ein postpartales Festliegen ohne gestörtes Sensorium. Andere Autoren hingegen verstehen unter dem „atypischen Festliegen“ eine reine Hypophosphatämie und sehen darin auch die Ursache begründet (KRAFT und HOFMANN 1967; HOFMANN und EL AMROUSI 1971; STÖBER 1978a; FÜRLI 2005). STAUFENBIEL et al. (2002) und METZNER und KLEE (2005) definieren die Hypophosphatämie eher nicht als die Ursache des atypischen Festliegens, sondern verstehen sie eher als eine Begleiterscheinung und einen sekundären Parameter der klassischen GP. Pi scheint eine nicht zu unterschätzende Rolle für den Therapieerfolg zu spielen (WITTEK und FÜRLI 2002). Nach PICHON (2008) ist die Pi-Konzentration ein guter Prognosefaktor für die Rezidivanfälligkeit: Tiere mit einer Hypophosphatämie haben eine höhere Rezidivrate.

In der Literatur finden sich widersprüchliche Angaben zur Bedeutung der Hypophosphatämie. LESCH (2004) betont, dass die Hypophosphatämie sowohl allein als auch zusammen oder

zusammen mit der Hypokalzämie auftreten kann. FENWICK (1990) beschreibt die Hypophosphatämie als eine Begleiterscheinung der Hypokalzämie. Auch METZNER und KLEE (2003) sehen in der Hypophosphatämie keinen Grund für das Festliegen. AHMED (2004) konnte einen signifikanten Zusammenhang zwischen Leberversagen und Hypophosphatämie nachweisen. Aber genauso gibt es Quellen, die in der Hypophosphatämie die Ursache für einen deutlichen Anteil der Festlieger sehen (HOFMANN und EL AMROUSI 1970; HOSPES 2003). STOLLA et al. stellten 2000 fest, dass 28,7 % der Festlieger eine Hypophosphatämie aufweisen. Schon 1967 kamen KRAFT und HOFMANN zu dem Schluss, dass auffallend häufig Fleckvieh (FV) von einer Hypophosphatämie betroffen ist. Relativ einheitlich wird in der Literatur beschrieben, dass die Hypokalzämie zunehmend mit einer Hypophosphatämie assoziiert ist. Auch steigt der Anteil der Festlieger, die mit einer reinen Hypophosphatämie festliegen (FÜRLL et al. 2004).

Die biologisch relevante Form des Phosphors ist das Phosphat (GOFF 2004). Die Speicherung des Phosphors erfolgt im Körper auf verschiedenem Wege: Im Knochen geschieht die Einlagerung als Hydroxyapatit; intrazellulär liegt das Pi organisch gebunden vor, extrazellulär überwiegt deutlich das anorganische Phosphat (FORESTER und MORELAND 1989). Pi ist enthalten in Phospholipiden, -proteinen, Nukleinsäuren und in den aktiven „Energieverbindungen“ Adenosintriphosphat (ATP), Adenosindiphosphat (ADP) und Adenosinmonophosphat (AMP) (GOFF 2000; 2004). Das Plasma einer 500 kg schweren Kuh enthält etwa 1-2 g Pi, der gesamte Extrazellulärraum enthält 4-7 g (GOFF 2000). Das Pi erfüllt die vielfältigsten metabolischen Aufgaben (JONGBLOED und VALK 1999) und dient als Puffersystem in Blut und Pansen (BREVES 1991; GOFF 2000), woraus sich ergibt, dass Pi bei einer chronischen Azidose verringert ist. Außerdem ist Pi essentiell für die Laktogenese und die Ausbildung des fetalen Skeletts (GOFF 1999a). Auch die Erythrozyten enthalten einen hohen Anteil an Pi (GOFF 2004).

Während beim nicht-graviden und/oder nicht-milchgebenden Tier die Pi-Verluste marginal sind, stellen die Milchleistung und die Anbildung des fetalen Skeletts große Verluste für das Muttertier dar (GOFF 1999a, b). Der Tagesbedarf an Pi beträgt beim Trockensteher etwa 22 g/d, und in Laktation je nach Leistung bis zu 150 g/d (PFEFFER 2002). ZEPPERITZ (1992) geht nur von einem Milchverlust von 15-30 g/d aus. Ein Problem dabei ist, dass der Milch-Pi-Gehalt unabhängig von der Serumkonzentration eingestellt wird (PFEFFER 2002). Abbildung 1 zeigt eine Zusammenfassung des Pi-Metabolismus nach GOFF (2000):

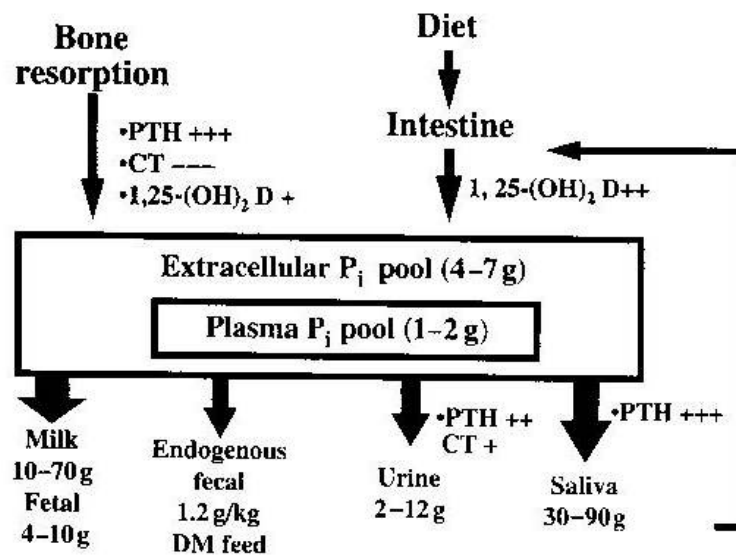


Abb. 1: Übersicht über den Pi-Metabolismus nach GOFF (2000)

Ferner ist Pi via ATP und Kreatinin-Phosphat als essentieller Bestandteil an der Energiebereitstellung beteiligt, so dass es bei einem Mangel zu einer negativen Beeinträchtigung der Muskelaktivität kommt (LACHMANN 1980; FORESTER und MORELAND 1989; GOFF 1999b). Ein weiterer Verlust findet über die Fäces statt, den Harn und den Speichel, über den das Pi als Pansenpuffer dient (BREVES 1991; GOFF 2000), wobei die Pufferung unabhängig von der im Futter enthaltenen Pi-Menge erfolgt (BREVES 1991). Somit sind die Fäces für den Wiederkäuer gegenüber dem Harn der bedeutendere Ausscheidungsweg, obwohl ein großer Teil des Speichel-Pi rückresorbiert wird und auch weil die Ausscheidung im Harn weit besser zu regulieren ist (BREVES 1991). Im Darm ist somit weit mehr Pi enthalten als Ca (Futter-Pi + Speichel-Pi), wobei das Pi entweder gelöst oder partikulär gebunden ist (BREVES 1991), so dass PFEFFER (2002) zu dem Schluss kommt, dass für den Wiederkäuer das Ca-Pi-Verhältnis in der Ration keine Rolle spielt. Die Resorption findet überwiegend passiv im Dünndarm statt (GOFF 2000; BREVES 2002). Auch gibt es einen aktiven Transport, der von Di-Hydroxycholekalziferol beeinflusst wird (REINHARDT et al. 1988; GOFF 2000, 2004), BREVES et al. (1995) haben an dieser These jedoch ihre Zweifel. Zusätzlich wird noch ein Natrium (Na) und Protonen-abhängiger Transport vermutet (CARE et al. 1980; BREVES et al. 1995; GOFF 2000; BREVES 2002). Die Nettoabsorption hängt stark von der Sekretion ab, entspricht am Darmende jedoch in etwa

der im Futter enthaltenen Pi-Menge (BREVES 1991). Ferner findet eine geringgradige Sekretion von Pi über die Galle und den Pansensaft statt (BREVES 1991). Fasst man diese Betrachtungen zusammen, so muss man zu dem Schluss kommen, dass der Pi-Gehalt in Speichel, Plasma und Pansensaft sehr eng korreliert ist (BREVES 1991).

Die Entstehung einer Hypophosphatämie hängt eng mit einer insuffizienten Verdauung zusammen. Beim Wiederkäuer sind 70-80 % des endogenen Pi im Speichel enthalten (REINHARDT et al. 1988). Hauptresorptionsort ist das Jejunum (BREVES 2002). Der Pi-Haushalt ist eng mit dem Ca-Metabolismus verbunden und der gleichen hormonellen Steuerung unterworfen (PFEFFER 2002; METZNER und KLEE 2005), so dass die Pathogenese der Hypophosphatämie vor allem in Zusammenhang mit einer Hypokalzämie als gesichert gilt: Durch das Defizit an Ca kommt es zu einer verminderten Darmmotilität infolgedessen die Rückresorption von Pi aus dem Darm absinkt und Pi endogen verloren geht (ZEPPERITZ 1992; ROSSOW und BOLDUAN 1994b; CHENG et al. 1998; GOFF 2000; HUNT und BLACKWELDER 2002). Außerdem bewirkt die Hypokalzämie eine erhöhte PTH-Sekretion, die der Hypophosphatämie weiteren Vorschub leistet (ZEPPERITZ 1992; BREVES 2002). FORESTER und MORELAND (1989) sehen in der verminderten Darmabsorption oder in der erhöhten Ausscheidung eine generelle Ursache für eine Hypophosphatämie. TAYLOR et al. (2009) stellten fest, dass eine erhöhte Kalziumaufnahme keinen negativen Einfluss auf den Pi-Stoffwechsel hat. Mit einem alimentär bedingten Pi-Mangel ist unter heutigen europäischen Verhältnissen nicht zu rechnen (JONGBLOED und VALK 1999; PFEFFER 2002). Allerdings schwankt die Pi-Konzentration stärker und wird eher von der Fütterung beeinflusst als die Ca-Konzentration (ZEPPERITZ 1992), weil die Resorptionsrate sehr eng mit der Plasmakonzentration korreliert (PFEFFER et al. 1993; GOFF 2000). In der Literatur berichten GERLOFF und SWENSON (1996) von einer alimentär verursachten Hypophosphatämie. Am ehesten wäre deren Entstehung noch in der Fleischrinderhaltung denkbar (GOFF 2002) oder bei Weidehaltung (BREVES 1991) oder bei strohbasierten Rationen (BREVES 2002). Die These, dass Pi sich positiv auf die Fruchtbarkeit auswirkt, gilt mittlerweile als widerlegt (ROPSTAD et al. 1988; GOFF 2000). LOPEZ et al. (2004) kommen zu dem Ergebnis, dass ein Überangebot von Pi in der Ration weder die Fruchtbarkeit noch die Leistung verbessert, aber zu einer deutlichen Belastung der Umwelt beiträgt.

PTH aktiviert Pi aus dem Knochen und hemmt die Rückresorption in den Nieren (SILBERNAGEL und DESPOPOULOS 1991; GOFF 2000). PTH steigert gleichzeitig die Pi-Sekretion in den Speichel, die bei einer 500 kg schweren Kuh etwa 30-90 g/d beträgt (GOFF

2004). Gleichzeitig führt PTH zu einer vermehrten Dihydroxycholekalziferol-Produktion in den Nieren, welches die Pi-Resorption im Darm steigert (GOFF 2000; BREVES 2002). Diese These wird allerdings von PFEFFER (2002) bezweifelt. In der Humanmedizin gibt es die Theorie der sog. „Phosphatoninen“. Diese sind genetisch codiert und steuern die Nierenresorption und die Kalzitinin (CT) -Sekretion, so dass die Hypophosphatämie durch eine falsche Genexpression oder einen Gendefekt verursacht sind (MAYER 2004).

Ebenfalls als gesichert gilt, dass ein Vitamin D₃ Mangel sowohl eine Hypokalzämie als auch eine Hypophosphatämie verursachen kann (ROSSOW und FICHTNER 1977; FORESTER und MORELAND 1989; GOFF 1999a; FLEMING 2002).

Auch Kortisol (HORST und JORGENSEN 1982) und Östrogene (HOFMANN und EL AMROUSI 1970) senken die Pi-Konzentration im Zuge der Kalbung und vor allem durch den damit verbundenen Stress, weil sie zu einer schlechteren Resorption und zu einer erhöhten Knocheneinlagerung führen. In diesem Kontext beschreibt GOFF (2000) eine Prädisposition für Kühe mit Zwillingsgeburten.

Auch im Zusammenhang mit einer Ketose und Leberverfettung kommt es zu einer Hypophosphatämie (FÜRLI 1989, 2002; JUBB et al. 1990; ILLEK und DOUBEK 2002; STAUFENBIEL et al. 2002a; GRÜNBERG et al. 2009).

Im Rahmen einer Hypophosphatämie kann es auch zu einem zunehmenden Versagen der Na-K-Pumpe durch ATP-Mangel kommen, so dass vermehrt Na in die Zellen einströmt und es schließlich zur Erythrolyse und der damit verbundenen Hämoglobinurie kommt (GOFF 2000; FÜRLI et al. 2004).

Bei einer chronischen metabolischen Azidose kommt es durch den Verbrauch des Pi-Puffersystems zu einer Hypophosphatämie (FÜRLI et al. 2004).

Ferner kommen als Ursachen für eine Hypophosphatämie Anorexie, Hyperparathyreoidismus und (tubuläre) Nephropathien in Betracht.

Humanmedizinisch ist es seit geraumer Zeit ein bekanntes Phänomen, dass Patienten mit chronischen Enteritiden (Morbus Crohn und ulzerative Colitis) im Verlauf der Krankheit einen Verlust der mineralischen Knochensubstanz erleiden. Es wurde vermutet, dass nicht nur die Malabsorption und der Verlust durch die Diarrhoe dafür verantwortlich seien, sondern dass es auch einen direkten Zusammenhang mit den Entzündungsprozessen gibt. CHEN et al. (2009) konnten in einem Enteritismodell bei Maus und Ratte den direkten Zusammenhang zwischen der Pi-Resorption und dem Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- α) nachweisen: Umso höher die Plasmakonzentration von TNF- α war, umso niedriger war die Expression des Na-Pi-Cotransporters vom Typ 2b, was sich in der Folge direkt in einer Hypophosphatämie

widerspiegelte. Denselben Zusammenhang konnten FUJIWARA et al. (2003) nachweisen, indem es ihnen gelang, die negative Korrelation von Blut-Pi und TNF- α bei humanen Lupus erythematodes Patienten darzustellen. BARAK et al. (1998) berichten von der negativen Korrelation zwischen TNF- α und Pi im peripheren Blut. Gleichzeitig gelang ihnen im Mausmodell der Beweis, dass durch die Injektion von TNF- α die Blutphosphorkonzentration signifikant gesenkt wird.

Ein Problem ist die Tatsache, dass das klinische Bild mit der Serumkonzentration selten korreliert und somit oft Klinik und Laborbefund divergieren (RADOSTITS et al. 2000; GRÜNBERG et al. 2009). Sowohl bei klinischer als auch bei subklinischer Hypophosphatämie ist die Symptomatik unspezifisch (BREVES 1991). Allerdings gilt es als gesichert, dass eine sinkende Pi-Blutkonzentration mit einer Verschlechterung des Allgemeinbefindens einhergeht (MALZ und MEYER 1992). Ein chronischer Mangel verursacht Inappetenz, Kümern und eine sinkende Milchleistung (BREVES 1991; GOFF 2000). Auch nimmt im Pansen die mikrobielle Aminosäure-Synthese-Rate ab (BREVES 1991, 2002). Da ein Pi-Defizit die neuronale Funktionalität im Gegensatz zu einem Ca-Defizit nicht oder kaum zu beeinflussen scheint, zeigen die Tiere mit einer akuten reinen Hypophosphatämie ein Festliegen ohne gestörtes Sensorium und auch eine weitestgehend normale Futteraufnahme (HOFMANN und EL AMROUSI 1970; LACHMANN 1980; Goff 1999a; FÜRLI 2005). Die Tiere liegen meist in Brustlage (ROSSOW und BOLDUAN 1994b). Der ARD-Test nach BJÖRSEL et al. (1969) ist durch die veränderte Klinik in seiner Aussagekraft beeinträchtigt (METZNER und KLEE 2005). Die progressive Lähmung der Muskulatur breitet sich von der Hinterhand nach vorn aus (KRAFT und HOFMANN 1967; LACHMANN 1980; GOFF 2002, 2004; STAUFENBIEL et al. 2002). Das bedingt auch, dass die Tiere oft in sitzender Stellung angetroffen werden (STÖBER 1978a) oder versuchen, sich nur mit den Vorderbeinen voran zubewegen, was im englischsprachigen Raum zum Begriff der „Creeper Cow“ geführt hat (STÖBER 1978a; COX 1988). Insgesamt aber fehlen typische Symptome, wodurch sich die sichere Diagnose und Therapie schwierig gestalten (BREVES 1991; METZNER und KLEE 2005).

Labordiagnostisch hat Pi einen hohen diagnostischen Stellenwert (SEIDEL und SCHRÖTER 1977), wobei routinemäßig nur das anorganische Phosphat erfasst wird (KRAFT und DÜRR 1995b). Auffällig ist, dass bei einer Hypophosphatämie vor allem das anorganische Phosphat erniedrigt ist (CARLSTRÖM 1961). Die Pi-Konzentration korreliert positiv, aber durchaus sehr variabel mit der Ca-Konzentration (FÜRLI et al. 2004; METZNER und KLEE 2005). Ferner korreliert Pi positiv mit Cholesterol und negativ mit der CK, Bilirubin, Glukose und

Kreatinin (FÜRLLE et al. 2004). Im Blutbild sind die Erhöhung der Leukozyten- und Granulozytenzahl ebenso wie die Erniedrigung der Monozyten- und Thrombozytenzahl, zusammen mit der Glukose- und der Bilirubinkonzentration ein Zeichen für die Belastung mit Endotoxinen (FÜRLLE et al. 2004). Aber es gibt dabei auch einige Schwierigkeiten für die Interpretation. Zum Einen tritt im postpartalen Zeitraum eine physiologische Hypophosphatämie auf (SEIDEL et al. 1973; STÖBER und GRÜNDER 1990; GOFF 2000; METZNER und KLEE 2005; GRÜNBERG et al. 2009). Zum Anderen unterliegt die Blut-Pi-Konzentration deutlich individuellen Schwankungen, abhängig von Fütterung und Alter (LOTTHAMMER 1981), Leistung, Trächtigkeit, zirkadianer Rhythmik (METZNER und KLEE 2005), Rasse und sogar der Tageszeit (FORAR et al. 1982). Durch die Infusion von konzentrierten Glukoselösungen (sowohl als Bolus oder auch als Dauertropf) kann eine Hypophosphatämie ausgelöst werden (GRÜNBERG et al. 2006a). Bei der Probenentnahme ist auf ein sorgfältiges Arbeiten zu achten, da in den Erythrozyten große Mengen Pi gespeichert sind und bei einer unsachgemäßen Handhabung durch die Hämolyse die Ergebnisse unbrauchbar werden (KRAFT 1995b). Bei hypophosphatämischen Festliegern können Konzentrationen von unter 0,3 mmol/l angetroffen werden (GOFF 1999a, b). Aber ab welcher Konzentration es zum Festliegen kommt, ist durchaus variabel (FÜRLLE 2004a). FÜRLLE et al. (2004) setzen die Grenzkonzentration bei 1,25 mmol/l im peripartalen Zeitraum. Diese Konzentration wird auch von STAUFENBIEL (1999a) angenommen. Außerhalb des peripartalen Zeitraums liegt der Referenzbereich zwischen 1,55 und 2,29 mmol/l (FÜRLLE et al. 2004). Mit einem Bereich von 1,3-2,6 mmol/l setzt GOFF (2000, 2004) etwas differente Eckdaten.

Zusätzlich weisen die Tiere teils eine milde Hypokalämie und Hypokalzämie auf (SEIDEL und SCHRÖTER 1966; HOFMANN und EL AMROUSI 1971; LIEBETRAUE et al. 1975). Außerdem werden regelmäßig Hypomagnesämie und Hypoglykämie beobachtet (GOFF 2000, 2004).

Therapeutisch gibt es mehrere Lösungsansätze.

Bei einer kombinierten Hypokalzämie und einer Hypophosphatämie genügt die alleinige i.v.-Gabe eines Ca-Präparats. Durch das Ca steigen das CT und das PTH, so dass das Pi gleichzeitig ohne Substitution wieder ansteigt (ZEPPERITZ et al. 1989; GOFF 1999a, b; STAUFENBIEL et al. 2002; GOFF 2004; BRAUN et al. 2006). Auch die durch die Ca-Infusion gesteigerte Darmmotilität trägt hierzu bei (ZEPPERITZ 1992; GOFF 2004). Auch zu

einem Anstieg des P_i 's führt die Verabreichung von 1α -OH-Cholekalziferol in einer Dosierung von 1 μ g/kg i.m. oder i.v. (BARLET und DAVICCO 1992).

Als Lösungen für die i.v.-Applikation kommen vor allem Hypophosphit oder Na/K-Phosphat zum Einsatz (FORESTER und MORELAND 1989; CHENG et al. 1998; GOFF 1999b; FLEMING 2002). Zu bedenken ist, dass der Stoffwechselweg von Phosphit unbekannt ist (GOFF 2002; JEHLE 2004; METZNER und KLEE 2005;) und somit die Wirkung fraglich erscheint (CHENG et al. 1998; GOFF 1999b; FLEMING 2002; STAUFENBIEL et al. 2002a). Eine bewiesene Wirksamkeit gibt es bei Na-Glyzero-Phosphat (STAUFENBIEL et al. 2002a). STAUFENBIEL (1999b) empfiehlt eine Dosis von 15-20 mg P_i /kg KM, was etwa 7,5-10 g/500 kg KM entspricht. Die praktische Anwendung gestaltet sich schwierig, denn anorganische Phosphorsalze können nicht mit Ca- oder Mg-Verbindungen gemischt werden, da es sonst zum Ausfällen unlöslicher Salze kommt. Phosphite allerdings sind mit Ca und Mg mischbar ohne auszufallen (FORESTER und MORELAND 1989; CHENG et al. 1998; GOFF 1999b). Deswegen sollte auch die i.v.-Verabreichung von Ca- und Phosphat-Monopräparaten um mindestens zwei Stunden versetzt erfolgen, um eine intravasale Ausfällung sicher zu vermeiden (CHENG et al. 1998). Die gemischte orale Gabe scheint aber keinen nachteiligen Effekt auf die Bioverfügbarkeit zu haben (CHENG et al. 1998). Der Effekt einer i.v.-Applikation ist nur von kurzer Dauer und somit ist es sinnvoller, die P_i -Substitution möglichst oral vorzunehmen. Als effizient gilt eine Dosis von etwa 50 g Na-Phosphat (CHENG et al. 1998; GOFF 1999b).

Über den Nutzen der oralen P_i -Gabe ist sich die Literatur uneinig: HOFMANN und EL AMROUSI (1971), GOFF (2002) und HOSPES et al. (2002) sehen einen günstigen Effekt auf atypische Festlieger, einen verbesserten Therapieerfolg und eine reduzierte Rezidivrate. Dem gegenüber stehen STAUFENBIEL (2002b), GELFERT et al. (2003) und BRAUN et al. (2007), die durch die orale Gabe keinen verbesserten Therapieerfolg feststellen konnten. Für die symptomatische Therapie ist die Korrektur des P_i laut FÜRLL (2004) auf jedem Fall sinnvoll.

Bei Dauerfestliegern bleibt das P_i dauerhaft erniedrigt (ROESCH 2000). Ähnliches ließ sich bei Labmagenverlagerungen beobachten: Bei geheilten Tieren war die P_i -Konzentration höher als bei verendeten Tieren (FÜRLL et al. 2006b).

P_i als sekundärer Parameter

Die P_i -Konzentration sinkt generell bei Verdauungsstörungen, entzündlichen und septikämischen Prozessen (FÜRLL 2006; PICHON und FÜRLL 2012). Ebenso tritt eine

Hypophosphatämie bei Labmagenverlagerungen auf (STAUFENBIEL et al. 2002a; GRÜNBERG et al. 2005). Der Pi-Mangel bei LMV oder Ileus wird noch durch entzündliche Prozesse (Endometritis, Mastitis, Laminitis und Panaritium) verstärkt (FÜRLL et al. 2004; FUERLL 2006). Dabei sinkt die Pi-Konzentration durch eine verschlechterte Resorption (GRÜNBERG et al. 2005; CHEN et al. 2009). Gleichzeitig sinken das Cholesterol und das K (FÜRLL et al. 2004, 2006). Bei Funktionsstörungen der Leber ist die Pi-Konzentration nicht zwangsläufig beeinträchtigt (FÜRLL 2006; FÜRLL et al. 2006b). Es ist aber zu berücksichtigen, dass es bei einer rechtsseitigen Labmagenverlagerung durch die Kreislagsituation es zu einer renalen Pi-Retention und nachfolgend zu einer Hyperphosphatämie kommen kann (GRÜNBERG et al. 2005). PICHON und FÜRLL (2012) konnten durch den Einsatz von Dexamethason-21-isonicotinat (Voren®, Boehringer, Ingelheim) bei hypophosphatämischen Festliegern das Therapieergebnis derart verbessern, dass keines der Tiere euthanasiert werden musste.

2.2.3 Hypomagnesämie und Festliegen

Die gebräuchlichsten Synonyme für die Hypomagnesämie sind die Weide- bzw. Stalltetanie. Die wichtigste Ursache für eine Hypomagnesämie ist eine zu geringe Mg-Aufnahme durch ein Mg-armes Futter. Aber auch ein starker Überschuss an K oder Protein in der Ration können ein Mg-Defizit verursachen (LESCH 2004).

Klinisch zeigt sich zuerst eine Phase der Exzitation, danach ergibt sich ein Bild ähnlich dem klassischen Festlieger (ALLEN und DAVIES 1981; STÖBER und SCHOLZ 2002b). Auf die Hypomagnesämie folgt oft ein sekundärer Abfall des Ca (SANSOM et al. 1983; ALLEN und SANSOM 1985; STÖBER und SCHOLZ 2002b). Durch das Mg-Defizit sinken die Sekretion von PTH und die Synthese von 1,25- Dihydroxy-Cholekalziferol (JORGENSEN 1974; WAAGE 1984a; REINHARDT et al. 1988; GUARD 1995; GOFF 2002). Eine Hypomagnesämie kann einer hypokalzämischen GP vorausgehen (REID und ROBERTS 1982; SANSOM et al. 1983). Das Mg sinkt auch bei einer Lipolyse, wenn im Blut die freien Fettsäuren (FFS) ansteigen (REID und ROBERTS 1982; SANSOM et al. 1983; REINHARDT et al. 1988).

Als Cofaktor ist Mg essentiell für die Aktivierung der Adenylatzyklase, die die Wirkung des PTH-Rezeptors bedingt. Durch eine Hypomagnesämie wird die Reaktion der Adenylatzyklase reduziert und die Wirkung des PTH im Zielgewebe verringert (ENDER et al. 1971; FONTENOT 1989; RUDE 1998; GOFF 2000; MARTENS und SCHWEIGEL 2000;

CLASSEN 2001; GOFF und HORST 2003; GOFF 2008a,b). Synergistisch zu einer Hypomagnesämie wirkt eine Alkalose, wodurch die Hemmung der Adenylatcyclase potenziert wird und PTH noch schlechter zur Wirkung kommt (ENDER et al. 1971; GOFF und HORST 1998; RUDE 1998; GOFF 2000; MARTENS und SCHWEIGEL 2000; GOFF und HORST 2003; GOFF 2008a,b). Gleichzeitig bewirkt eine Alkalose, dass die Sekretion von PTH reduziert ist (RUDE 1998). Auch die Synthese von Vitamin D₃ in der Niere ist reduziert (GAYNOR et al. 1989; GOFF et al. 1991; PHILIPPO et al. 1994). Subsummierend bedingen diese Effekte, dass auf eine Hypokalzämie nicht adäquat reagiert werden kann und das Tier somit nicht in der Lage ist, die Blut-Ca-Konzentration anzupassen. So kann eine Hypomagnesämie sekundär eine Hypokalzämie verursachen (GOFF 2006).

Das Diagnostikum der Wahl ist die Bestimmung des Serum-Magnesiums (GRÜNDER 1992). Alternativ bietet sich die Messung der verminderten renalen Mg-Ausscheidung bei einer normalen Nierenfunktion an (GRÜNDER 1992; MARTENS 1995). Der Vorteil hierbei ist, dass man potentielle Hypermagnesämien gleich mit erfasst (KRAFT und Dürr 1995b). Die Grenzkonzentration liegt bei 0,7 mmol/l (STAUFENBIEL 1999a).

Therapeutisch werden Mg-Sulfat und Mg-Chlorid in einer Dosierung von 4-6 mg/kg KM eingesetzt. Dabei ist eine Kombination mit Ca möglich (FREY und LÖSCHER 2002a; STÖBER und SCHOLZ 2002b). Die Kombination von Ca und Mg ist sogar sinnvoll, weil sie an erregbaren Membranen einen antagonistischen Effekt besitzen und somit die Kardiotoxizität verringern (UNGEMACH 2002).

Für die Prophylaxe ist wichtig zu wissen, dass die größte Gefahr durch den jungen Aufwuchs auf der Frühjahrsweide droht (ALLEN und DAVIES 1981; ALLEN und SANSOM 1985; STÖBER und SCHOLZ 2002b). Bewährt haben sich die Zufütterung von 50-75 g Magnesia oder kalzinierten Magnesit pro Tier und Tag (LESCH 2004). Denkbar wären auch eine stärkere Magnesium-Düngung und die Ansaat von Mg-kumulierenden Pflanzen, etwa Kräuter und Leguminosen (LESCH 2004). Der Einsatz von rohfaserreichem Futter fördert die Rückresorption von Mg (ALLEN und DAVIES 1981; STÖBER und SCHOLZ 2002b).

2.2.4 Fettmobilisationssyndrom, Ketose und Festliegen

Die Fettmobilisation (FMS) mit anschließender Leberverfettung (LV) und die Ketose zählen heute zu den wichtigsten Erkrankungen der Milchkuh (LEBLANC 2010), wobei die erkrankten Tiere ein signifikant höheres Risiko für Folgeerkrankungen, wie Gebärmutterentzündung, Labmagenverlagerung, Festliegen, erniedrigte Milchleistung und

verlängerte postpartale Azyklie aufweisen (MELENDEZ et al. 2009; ROCHE et al. 2009; LEBLANC 2010; SEIFI et al. 2010).

Die Entwicklung der klinischen Symptome geschieht relativ oft schleichend und unspezifisch. Die betroffenen Tiere geben sich apathisch, liegen vermehrt, stehen schwer auf, haben einen unsicheren Gang und sind inappetent (STÖBER 1978b). HOOPS (2007) konnte nachweisen, dass Kühe mit späterem Festliegen schon 10 Tage vor der Kalbung eine reduzierte Trockenmasseaufnahme zeigen und eine deutliche Fettmobilisation aufweisen, labordiagnostisch nachgewiesen anhand gesteigerter Bilirubin- und reduzierter Pi- und NSBA-Konzentrationen. Kommen die Tiere schließlich zum Festliegen, ergibt sich ein klinisches Bild, das der hypokalzämischen GP sehr ähnlich ist (HALLGREN 1965; STÖBER 1978b; SCHÄFER 1993; STAUFENBIEL 1999a) und somit eine rein klinische Unterscheidung fast unmöglich macht. Dem entgegen steht die Aussage von ECKERMANN (2007), dass der Leberstatus keinen Einfluss auf die Entstehung des Festliegens hat.

In der Pathogenese gibt es einige Unterschiede zur hypokalzämischen GP. Ursächliches Problem bei beiden Erkrankungen ist das peripartale Energiedefizit, das direkt von der Milchleistung abhängt. Dadurch kommt es zur Mobilisierung der körpereigen Fettreserven (BAIRD 1982; REID und ROBERTS 1982; SCHÄFER 1993; ROSSOW und BOLDUAN 1994a; KOLLER et al. 2003). Die freigesetzten Fettsäuren fluten in so großer Menge an, dass schnell die metabolische Kapazität der Leber überschritten wird und somit die Triglyzeride in der Leber gespeichert werden (HERDT 1988; SCHÄFER 1993; KRETZSCHMAR 2008). Dieser Mechanismus kann durch eine reduzierte Endotoxinclearance noch verstärkt werden (AMETAJ et al. 2003). Des Weiteren wird durch die stromalen Fettgewebszellen massiv TNF- α freigesetzt (FAIN et al. 2004), welches die Lipolyse verstärkt (PRINS et al. 1997; WARNE et al. 2003), eine Insulinresistenz induziert (LI et al. 2007; SADRI et al. 2010) und zu einer verstärkten Fetteinlagerung in die Leber führt (BRADFORD et al. 2009). Ein signifikant höheres Risiko für diesen Mechanismus haben verfettete Tiere (STAUFENBIEL et al. 2004; PUNTENNEY 2006; DUFFIELD et al. 2009; HAMMON et al. 2009; HECKEL 2009; ROCHE et al. 2009; FRIGO et al. 2010). Die Verfettung bedingt eine reduzierte Trockensubstanzaufnahme (GOLDHAWK et al. 2009) und gleichzeitig eine relative Insulinresistenz der Gewebe (HERDT et al. 2007, MARTENS 2007), bzw. eine erniedrigte Insulinfreisetzung aus den β -Zellen (PUNTENNEY 2006), wodurch sich das Energiedefizit noch vergrößert und die Mobilisierung nochmals verstärkt wird (REID und ROBERTS 1982; HERDT 1988; SCHÄFER 1993; DRACKLEY 2003; ROCHE et al. 2009). Als weitere Ursache für eine Leberverfettung sehen AMETAJ et al. (2003) eine Endotoxämie. Infolge

konzentratreicher Fütterung, insbesondere in der Frühlaktation, verschiebt sich die Pansenflora von zellulytischen, gram-positiven zu amylolytischen, gram-negativen Bakterien. Dadurch kommt es zu einer vermehrten Freisetzung von Lipopolysaccharid im Pansen, welches in den Blutkreislauf übertritt und eine Akute-Phase-Reaktion auslöst, aus deren komplexen Vorgängen eine Lipidanreicherung in der Leber resultiert. Sowohl die Dickenmessung des Rückenfetts (STAUFENBIEL et al. 1991; FÜRLL 1999) als auch die Bestimmung des Body-Condition-Scores (BCS) (ROSSOW und BOLDUAN 1994a; STÖBER und GRÜNDER 2002a; ROCHE et al. 2009) lassen eine Prognose für den Grad der zu erwartenden Lipolyse zu. Wichtig ist auch, dass die Übergänge zwischen Leberverfettung und Ketose fließend sein können, so dass Tiere mit einer bestehenden Fettleber ein höheres Risiko für die Entwicklung einer Ketose haben (HAMMON et al. 2009).

Bei der Ketose besteht ebenfalls ein Energiemangel, der oft mit einer erniedrigten (körpereigenen) Kortisolkonzentration in Verbindung zu bringen ist (FORSLUND et al. 2010). Hier steht jedoch im Vordergrund, dass für die Glukoneogenese die Energielieferanten Propionat und Oxalacetat fehlen. Jedoch bleibt bei vielen Tieren die Glukosekonzentration innerhalb der physiologischen Referenz (HAMMON et al. 2009; FORSLUND et al. 2010). In Folge dessen werden die Fettsäuren in die Ketogenese eingeschleust und dadurch abgebaut (BAIRD 1982; GUARD 1995; RADOSTITS et al. 2000), wobei es auch zu einer veränderten Genexpression im Lebergewebe kommt (LOOR et al. 2007; VAN DORLAND 2009). Die Ketose verläuft häufig subklinisch und unspezifisch. Aber es tritt auch eine zentralnervöse Form auf, bei der die Tiere häufiges Liegen, Somnolenz und Stereotypen zeigen (BAIRD 1982; BOSTEDT 1993; SCHÄFER 1993; RADOSTITS et al. 2000). Die zentralnervöse Form wird dabei nicht nur durch eine reduzierte Glukosekonzentration im Blut verursacht, sondern vielmehr blockieren Ketonkörper den Glukosestoffwechsel im zentralen Nervensystem (LAMANNA et al. 2009).

Generell ist das frühe Erkennen von Leberdefekten wichtig, da eine Abgrenzung zu Störungen des Mineralstoffhaushalts sehr schwierig ist (BOSTEDT 1973a). Über den Zusammenhang zwischen Leberdefekten und Hypokalzämien gibt es in der Literatur verschiedene Ansichten (SANSOM et al. 1983; ZEPPERITZ und KIUPEL 1990). BLUM und FISCHER (1974) vertreten die These, dass durch den Kalziummangel die Insulinkonzentration fällt und das Adrenalin ansteigt, wodurch die Lipolyse gesteigert wird und die Leberverfettung schneller voranschreitet. Dem widersprechen jedoch die neuesten Erkenntnisse von HAMMON et al. (2009), die nahezu identische Insulinkonzentrationen feststellten und die Unterschiede im Fettstoffwechsel in einer veränderten Ansprechbarkeit des Fettgewebes sehen. Diese These

wird von mehreren Autoren unterstützt (GREENFIELD et al. 2000; MURONDOTI et al. 2004), die eine Modulation der Genexpression und Enzymaktivität des Glukosestoffwechsels nachweisen konnten. CASHMAN (2002a) vertritt dazu die Gegenthese, indem er davon ausgeht, dass durch die Lipolyse die freien Fettsäuren im Blut ansteigen, es damit zu einer verstärkten Verseifung des Blut-Ca kommt und sekundär ein Ca-Mangel auftritt. FORSLUND et al. (2010) konnten nachweisen, dass Kühe mit klinischer Ketose physiologische Glukosekonzentrationen und gleichzeitig erniedrigte Kortisolkonzentrationen aufwiesen.

Erst seit kurzem ist die Gefahr einer dysregulierten, systemische Inflamationsreaktion infolge von Fettmobilisation bekannt, wobei es zu einer massiven Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen aus dem Fettgewebe kommt (SORDILLO et al. 2009). Es handelt sich dabei vor allem von TNF- α , welches positiv mit dem BCS und dem Grad der Fettmobilisation korreliert (PUNTENNEY 2006; PEVEC 2007).

Da es beim Rind erst sehr spät im klinischen Verlauf und nur bei hochgradigen Fällen zu Ikterus als auch Leberschmerzen kommen kann, ist man auf die Labordiagnostik angewiesen (GRUNERT und ANDRESEN 1996). Mit steigenden Aktivitäten von ASAT und zunehmenden Konzentrationen von Bilirubin und Triglyzeriden verschlechtert sich die Prognose zusehens (STAUFENBIEL et al. 2007).

Der diagnostische Goldstandard für die Leberverfettung ist die Leberbiopsie mit anschließender pathohistologischer Untersuchung (HERDT 1988; STAUFENBIEL et al. 1991; SCHÄFER 1993). Als indirekter Nachweis von Leberschäden können die Leitenzyme benutzt werden. Am geeignetsten ist hierfür die in den Mitochondrien angesiedelte Glutamat-Dehydrogenase (GLDH) (STAUFENBIEL et al. 1991). Labordiagnostisch auch gut nutzbar ist die Serumaktivität der Gamma-Glutamyltransferase (GGT). Das membranständige Enzym gilt als leberspezifisch (STÖBER und GRÜNDER 1990; PEARSON 2002; CARLSON 2002; KRAFT und DÜRR 2005). Neuesten Arbeiten zufolge ist es nicht nur zur Diagnose von Cholestasen geeignet (KRAFT und DÜRR 2005), sondern viel mehr auch zur Diagnose und Graduierung von Hepatitiden und Hepatolipidosen (KRETSCHMAR 2008).

Für die Diagnose der Ketose können die Blut-Ketonkörper bestimmt werden. Als Schnelltest für Harn und Milch stehen Teststreifen zur Verfügung (GUARD 1995; RADOSTITS et al. 2000; STÖBER und GRÜNDER 2002a; CARRIER et al. 2004; SAMIEI et al. 2010).

Die Bestimmung der Gesamtbilirubinkonzentration ist insofern wichtig, da beim Rind Leberschäden so gut wie anikterisch verlaufen (GRÜNDER 1992). Vor allem in den ersten drei Wochen postpartum erlaubt die Bilirubinkonzentrationsveränderung eine schnelle

Aussage über subklinische Ketosen (LOTTHAMMER 1981). Auch eignet sich die Bilirubinkonzentration gut, um eine Prognose treffen zu können (BOSTEDT 1974a; FRERKING et al. 1984). Ein leichter Anstieg ist im peripartalen Zeitraum als physiologisch anzusehen (DIRKSEN 1990).

Das Enzym GLDH ist für Leber-Mitochondrien spezifisch (KELLER 1971), reagiert aber nicht immer eindeutig auf Leberschäden (BOSTEDT 1973b). Stärkere Aktivitätserhöhungen stehen aber immer für schwere primäre oder auch sekundäre Lebernekrosen (KRAFT und DÜRR 2005). In mittelgradigen Fällen ist die GLDH-Aktivitätsmessung gut für die Verlaufskontrolle verwendbar (DIRKSEN 1990). LOTTHAMMER (1981) vertritt jedoch die These, dass ein Anstieg der GLDH-Aktivität eher für einen chronischen Leberschaden spricht. Beta-Hydroxy-Butyrat (BHB), welches bei der Ketogenese aus den freien Fettsäuren (FFS) entsteht (DIRKSEN 1990), ist ein guter Indikator für die Energieversorgung, das Energiedefizit und den gesamten Energiestoffwechsel (EICHER et al. 1999; FÜRLL 1999).

Die Konzentration der freien Fettsäuren steigt physiologisch 8 Tage vor bis etwa 2-3 Wochen nach der Kalbung an (DIRKSEN 1990).

Die Cholesterolkonzentration zeigt sowohl akute Leberschäden (BAUMGARTNER 1999), als auch chronische Hepatosen (BOSTEDT 1974a) an. Bei Leberschäden steigt die Konzentration von freiem Cholesterol an (BAUMGARTNER 1999) und das Veresterte fällt aufgrund der verringerten Synthesekapazität (DIRKSEN 1990; KRAFT und DÜRR 2005; FÜRLL 1999).

Die Serumkonzentration des Harnstoffs ist eigentlich ein Parameter der Niereninsuffizienz (KRAFT und DÜRR 2005). Die Konzentration steigt auch bei Dehydratation, Eiweißübersversorgung und einer katabolen Stoffwechsellaage (LOTTHAMMER 1981; STÖBER und GRÜNDER 1990). Allerdings ist der Harnstoff bei Hepatopathien erniedrigt (KRAFT und DÜRR 2005).

Für die Leberverfettung ist die Prophylaxe weit wichtiger als die Therapie (LESCH 2004). Für die Therapie der Ketose steht die Verfügbarmachung von Energie im Mittelpunkt. Standard ist die i.v.-Gabe von 40 %iger Glukoselösung. Des Weiteren besteht die Möglichkeit der oralen Gabe von 200 ml Propylenglykol 2x täglich oder 100 g Natriumpropionat 2x täglich. Glukokortikoide hemmen die Lipolyse und steigern die Glukoneogenese (WINKLER und FÜRLL 2002; FORSLUND et al. 2010; PICHON und FÜRLL 2012), ihr Einsatz scheint jüngsten Erkenntnissen zu Folge umso sinnvoller, da ketotische Tiere erniedrigte Blutkortisolspiegel aufweisen (FORSLUND et al. 2010). Niacin kann verwendet werden, um ebenfalls die Lipolyse zu hemmen (BAIRD 1982; BISHOP 2001; RADOSTITS et al. 2000).

Vitamin B₁₂-Präparate (Catosal®, Bayer-Vital) scheinen einen positiven Effekt auf die Behandlung zu haben (GENGENBACH 2009; ROLLIN et al. 2010).

Ergänzend kann noch eine Leberschutztherapie durchgeführt werden. Hierfür bewährten sich Acetylcystein, Methionin und Vitamine des B-Komplexes (GRÖTZNER 1975; FREY und LÖSCHER 2002b; FÜRLI et al. 2012). Allerdings wird die Wirksamkeit der Leberschutztherapie auch in Frage gestellt (FRERKING 1984; KROKER 2002). Beim Vorliegen einer sekundären Ketose ist die Behandlung der Grunderkrankung unerlässlich (STÖBER und GRÜNDER 2002a).

Die wichtigste Maßnahme zur Prophylaxe der Fettmobilisation ist es, die Verfettung der Tiere in der Trockenstehphase zu vermeiden (SACHS 1987; FÜRLI 1999). Ein BCS von etwa 3,5 ist erstrebenswert (EIBLMEIER 2001; DRACKLEY 2003; MAHLKOW-NERGE 2003). Eine Verfettung birgt neben der Fettmobilisation auch noch die Gefahr von Geburtsverletzungen (ROSSOW et al. 1990; BOSTEDT 1993). Außerdem erfolgt bei einem zu hohen relativen Fettanteil ein erhöhter Zustrom von Ca in das Fettgewebe und geht dadurch endogen verloren (HOFMANN 1992). Auch ökonomisch wirkt sich die Verfettung negativ aus, da sich unter anderem die Zwischenkalbezeit verlängert (ZEPPERITZ und KIUPEL 1990; KOLLER et al. 2003). Somit ist es wichtig, die korrekte Körperkondition bereits in der Trockenstehphase eingestellt zu haben (STAUFENBIEL 2001).

2.2.5 Downer Cow Syndrom

Der Begriff der Downer Cow (DC) wird in der Literatur unterschiedlich definiert.

Einige Autoren sehen das DCS als einen eigenständigen Krankheitskomplex, indem sie die DC als eine Kuh definieren, die ohne diagnostizierbaren Grund festliegt (FENWICK 1969; Cox et al. 1982). ANDREWS (1992) sieht in der DC eine Kuh, die nicht oder nicht mehr wegen Hypokalzämie festliegt. Auch wird die DC als Patientin definiert, die ohne Hypokalzämie und ohne Hypophosphatämie festliegt (CURTIS et al. 1970; FÜRLI 2005). FÜRLI und SATTLER (2002) sehen die DC als einen Festlieger an, der nach zweimaliger Therapie innerhalb von 24-48 h noch immer nicht eigenständig aufstehen kann. Die am weitesten gefasste Definition geben COX (1988) und HOFMANN (1992), die als DC jede Kuh verstehen, die länger als 24 h festliegt, ungeachtet ihrer Ursache. Somit wird klar, dass der Begriff des DCS ein weit gefasster Sammelbegriff ist (FÜRLI und SATTLER 2002).

Die überwiegende Anzahl der Autoren definiert das DCS als eine sekundäre Komplikation einer Primärkrankheit, wobei die GP die am häufigsten genannte ist (BJÖRSEL et al. 1969;

CURTIS et al. 1970; CORREA et al. 1993; MENARD und THOMPSON 2007). Auch RADOSTITS et al. (2000) und PEHRSON (2002) sehen die DC als eine Komplikation der Hypokalzämie. Auch wird das DCS als ein verlängertes Liegen durch eine zu späte GP-Therapie verstanden (COX 1988; RADOSTITS et al. 2000) oder durch eine fehlgeschlagene Hypokalzämietherapie durch eine zu geringe Ca-Dosis (RADOSTITS et al. 2000). Etwa 15-25 % der Gebärparesenfälle entwickeln sich zu Downer cows (LITTLEDIKE et al. 1981; BARLET und DAVICCO 1992). CORREA et al. (1993) gehen aber nur von einer Inzidenz von 1,1 % aus.

Indirekt verursacht das DCS große ökonomische Schäden (LITTLEDIKE et al. 1981; KATOH 2002).

Nach SIEBENALLER (2011) sind die wichtigsten Differentialdiagnosen des normokalzämischen Festliegens entzündlicher Genese: Muskeltrauma, Metritis und Mastitis. Ungeachtet der Ätiologie ist das DCS ein Sammelbegriff für eine sehr inhomogene Gruppe von Störungen. CURTIS et al. (1970) sehen das DCS nur teils metabolisch bedingt und partusassoziiert an. Bereits HORST (1976) vermuteten eine zu geringe Absorption von Ca im Darm oder zu hohe Blut-Kortisolkonzentration. Als Komplikation der klassischen GP ist es ein Komplex aus Ketose, Verdauungsstörung, Nachgeburtsverhaltung, Endometritis, Mastitis und Klauenerkrankungen (CURTIS et al. 1970; LITTLEDIKE et al. 1981; COX et al. 1982; GOFF 2000). Auch GOFF (2002) sieht in infektiösen Geschehen v. a. mit Endotoxinfreisetzung das Potential für ein DCS, insbesondere bei Infektionen mit coliformen Keimen, Staph. Aureus oder auch kommensale Streptokokken im Zuge einer Mastitis, Metritis und bei einer Peritonitis (VAN METRE und CALLAN 2003). Im Rahmen einer Leberverfettung kann es durch die progressive Verstoffwechselung von Muskeleiweiß zum Festliegen kommen (KATOH 2002). Genannt werden Muskelrisse, Luxationen, Sehnenrupturen und Frakturen durch hypokalzämischen Ataxien, Ausgleiten und fehlgeschlagene Aufstehversuche (STÖBER 1978a; STÖBER und DIRKSEN 1980; HOFMANN 1992; PEHRSON 2002; GELFERT et al. 2007a). Ferner werden Muskel-, Sehnen- und Nervenläsionen durch Gewebskompression (COX et al. 1982) in den Komplex eingeordnet (CURTIS et al. 1970; LITTLEDIKE et al. 1981). Viele Autoren gehen von einer klinischen Hypokalzämie aus (LITTLEDIKE et al. 1981; FENWICK et al. 1986; GOFF 2000; 2002; PEHRSON 2002), aus der sich nachfolgend eine Hypophosphatämie entwickelt (GOFF 2000; 2004); therapeutisch wird die Hypokalzämie behoben, aber die Tiere können trotzdem nicht aufstehen (FENWICK et al. 1986; GOFF 2000) und die Hypophosphatämie persistiert ohne bekannten Grund (GOFF 2000). Auch kann eine Weide- oder Laktationstetanie in ein

DCS münden (GOFF 2002, 2004), da durch den Mg-Mangel die Mg-abhängige Acetylcholinesterase ausfällt. Außerdem wird die Freisetzung von PTH gehemmt und somit der Ca-Haushalt beeinträchtigt. In diesem Zusammenhang definiert FÜRLL (2005) die Kombination aus Hypokalzämie, Hypophosphatämie und Hypomagnesämie als die „tetanoide Form“ des Festliegens. Inwiefern das DCS durch eine Hypokalämie mit schlaffer Lähmung verursacht wird ist fraglich (GOFF 2004). Ferner werden in diesem Kontext auch alle Arten von Geburtstraumata genannt (STÖBER und DIRKSEN 1980). WEHREND (2003) definiert eine Lähmung infolge einer Kompression des Nervus ischiadicus, der Nervenwurzeln der Lendenwirbelsäule oder des Nervus obturatorius als das „Calving Paralysis Syndrom“. Auch raumfordernde Prozesse, Frakturen im Beckenbereich (ALLEN und DAVIS 1981) oder im Iliosakralgelenk (PEHRSON 2002), Femurfrakturen und Coxofemorale Luxationen können ein Festliegen verursachen (FENWICK 1969; GOFF 2002; WEHREND 2003). COX et al. (1982) ergänzen die Liste mit Liegenekrosen, die STÖBER und DIRKSEN (1980) mit Muskelnekrosen, Nervenlähmungen, Phlegmonen und Dekubitus bestätigen. WEHREND (2003) konnte nachweisen, dass durch peripartale Entzündungen (Beckenphlegmone) noch nach mehreren Tagen Nerven geschädigt werden können. Die präzisesten Zahlen liefert PEHRSON (2002), der folgende Inzidenzen feststellte: 70 % der Fälle liegen durch Vergrätschen mit assoziierten Muskel- und Nervenschäden fest, 10 % weisen in der Sektion Myokardosen auf, 8 % leiden an Hepatosen, 5 % zeigen eine persistierende Hypokalzämie und bei 7 % der Fälle ist die Ursache des Festliegens nicht feststellbar.

Durch die genannten Noxen ist klinisch überwiegend die Hinterhand betroffen, so dass die Tiere häufig in sitzender Stellung angetroffen werden (COX et al. 1982; COX 1988) und versuchen, sich durch Kriechen mit den Vorderbeinen fortzubewegen, was zu Bezeichnung als „Creeper Cow“ geführt hat (ALLEN und DAVIS 1981). Die Tiere zeigen meist ein ungestörtes Allgemeinbefinden und physiologische Futteraufnahme (RADOSTITS et al. 2000). Neben der hundesitzigen Stellung werden viele auch häufig in Brustlage angetroffen (VAN METRE und CALLAN 2003). Durch ein primäres Festliegen kommt es zu Druckschäden von Muskeln und Nerven, infolge dessen zu Muskel- und Bänderrissen und damit zum totalen Festliegen (COX 1988; ROSSOW und BOLDUAN 1994b; STAUFENBIEL 1999a; BENDER 2003). Bei einer Verschlechterung der Klinik gehen die Tiere in Seitenlage über, zeigen Inappetenz, Dehydratation, Tachykardie und Tachypnoe (FENWICK et al. 1986). Wird nicht eingegriffen, gehen die Tiere nach etwa 7-10 Tagen ad Exitum (CURTIS et al. 1970). In seltenen Fällen zeigen die Patienten auch eine

zentralnervöse Symptomatik mit Nystagmus, Opisthotonus, Leerkauen und Hypersalivation. Unabhängig davon entwickelt sich auch noch eine disseminierte, intravasale Koagulopathie (DIC) (FENWICK 1969). Bei einer ungenügenden Umlagerung drohen die Tiere ein „Kompartiment Syndrom“ zu entwickeln. Dabei kommt es zu einer Schwellung im Beckenbereich, einer rigiden Streckhaltung der Gliedmaßen, einer Myoglobinurie, einem Anstieg der CK-Aktivität (ALLEN und DAVIS 1981) und einer Aktivitätssteigerung der ASAT (PEHRSON 2002; BERCHTOLD 2010; RIEDERER 2011). Die exakte Diagnostik des DCS gestaltet sich schwierig und erfolgt meist als Ausschlussdiagnostik (COX 1988; RADOSTITS et al. 2000). GRUNERT und ANDRESEN (1996) legen ihr Hauptaugenmerk dabei vor allem auf den weichen Geburtsweg, die Gliedmaßen und die Leber. Generell auffallend ist die variable Dauer der Erkrankung (VAN METRE und CALLAN 2003).

Labordiagnostisch kommt vor allem der Aktivitätsmessung der CK und der Aspartat-Aminotransferase große Bedeutung zu (GELFERT et al. 2007a; BERCHTOLD 2010).

Die CK ist am stärksten in der Skelettmuskulatur vertreten, kommt aber auch in deutlich geringerer Menge im Myokard vor (GALITZER und OEHME 1985), und kann somit diagnostisch als spezifisch für die Skelettmuskulatur angesehen werden (KELLER 1971). Die CK erreicht etwa 24 h nach der Verletzung ihre höchste Aktivität im Blut (BOSTEDT 1973b; WAAGE 1984b) und ist vor allem auf ischämische Muskelnekrosen zurückzuführen (JÖNSSON und PEHRSON 1969). Aber auch bei der klassischen GP treten erhöhte Aktivitäten auf (WAAGE 1984b). Das wird versucht, auf zwei Wegen zu erklären: Die eine These geht davon aus, dass durch die Hypokalzämie die Membranpermeabilität steigt und dadurch die CK aus den Muskelzellen austritt (KELLER et al. 1972; BOSTEDT 1973b; BERGER und GERBER 1977), was von BJÖRKMAN et al. (1994) allerdings nicht bestätigt werden konnte. Die zweite These geht davon aus, dass durch das verlängerte Liegen die Muskulatur geschädigt wird und es so zu einem Aktivitätsanstieg kommt (COX et al. 1982; BERCHTOLD 2010). Erschwert wird die Interpretation durch die Tatsache, dass die CK bei der Kalbung auch physiologisch ansteigt (BOSTEDT 1974b). Aber BOSTEDT (1973b) geht dennoch davon aus, dass man mit der CK zwischen einer klassischen GP und einem verletzungsbedingtem Festliegen anhand der Aktivität unterscheiden kann. Als klinisch relevant gelten alle Aktivitäten über 1000 U/l, bei Muskelrissen sind oft Aktivitäten weit über 10000 U/l möglich (WEHREND 2003). Generell gilt, je höher die Aktivität, desto schlechter die Prognose (BOSTEDT 1973b). Aber auch bei sehr hohen Aktivitäten ist eine Heilung

möglich (FRERKING et al. 1984). Für die gesamte Betrachtung ist relevant zu wissen, dass die CK eine kurze biologische Halbwertszeit besitzt (KRAFT und DÜRR 1995b).

Die ASAT kommt in verschiedenen Varianten in fast allen Geweben vor, am häufigsten jedoch in der Leber, dem Skelett- und Herzmuskel (KELLER 1971; WAAGE 1984b) und zeigt somit Schäden in diesen Organen an (GRÖTZNER 1975). Die Schwierigkeit ist auch hier wiederum, dass sie sowohl physiologisch um die Kalbung als auch bei der klassischen GP erhöht ist (KELLER 1971; SEIDEL et al. 1973; WAAGE 1984b; STÖBER und GRÜNDER 1990c). Allerdings ist die ASAT beim DCS stärker erhöht als bei der GP (STAUFENBIEL et al. 2002; PICHON 2008; BERCHTOLD 2010). BOSTEDT (1973b) stellte fest, dass eine erhöhte ASAT auch Ausdruck für eine gesteigerte Leistung ist. Sie steigt bei Muskelschäden langsam an, verweilt aber länger auf einem hohen Level (WEHREND 2003); selbiges gilt auch für Leberaffektionen (LOTTHAMMER 1981). Nach FRERKING et al. (1984) ist sie ebenso wie die CK für die Prognosestellung verwendbar. In Verbindung mit der Glutamat-Dehydrogenase (GLDH) ist sie in der Leberdiagnostik zum Ausschluss von Muskelschäden geeignet (DIRKSEN 1990). Aktivitäten über 1000 U/l sind fast pathognomonisch für Muskelrisse (LOTTHAMMER 1981). SATTLER und FÜRL (2004) konnten nachweisen, dass die Aktivitäten von ASAT und CK positiv korrelieren und dass ASAT in diesem Kontext fast ausschließlich Muskelschäden anzeigt.

GELFERT et al. (2007a) beschreiben bei verendeten Tieren signifikant höhere Aktivitäten als bei Geheilten, jedoch sind sie aufgrund der mangelnden Gewebsspezifität für eine exakte Prognose ungeeignet.

Die übrigen Mineralstoffe sind in vielen Fällen bis auf Pi zunächst unverändert (CURTIS et al. 1970). Von den Leitenzymen sind vor allem diejenigen der Muskulatur und Leber verändert (MORROW et al. 1979). Durch Stress und eine eventuelle Leberaffektion sind die Apolipoprotein-Konzentration erniedrigt und die Konzentration des Akute-Phase-Proteins (APP) Haptoglobin (Hp) erhöht (KATOH 2002). Gesenkte K-Konzentrationen (FENWICK et al. 1986) wirken sich beim DCS negativ auf die Nerven- und Muskelfunktion aus (JÖNSSON und PEHRSON 1969; ALLEN und DAVIS 1981).

Bei der Harnuntersuchung zeigt sich oft eine deutliche Proteinurie (CURTIS et al. 1970).

In der Sektion erscheinen Myocardosen, die scheinbar auf die Infusion von Ca-Lösungen zurückzuführen sind (JÖNSSON und PEHRSON 1969). Ferner zeigen sich oft eine Leber- und Nierenverfettung, Ulzera im Labmagen sowie Muskel- und Uterusnekrosen (JULIEN et al. 1976). JÖNSSON und PEHRSON (1969) beschreiben außerdem noch Hämorrhagien,

Zelldegeneration und Ödeme in Haut, Unterhaut und Muskulatur; des Weiteren Bänderrisse, artikuläre Blutungen und Petechien sowie Erosionen und Ulzera im Abomasum.

Für die Behandlung des DCS sind noch mehr als bei anderen Krankheiten nicht nur die Grundursache, sondern auch der Tierschutz und die Ökonomie von Relevanz (WEHREND 2003). Generell ist die Therapie meist aufwendig und die Prognose allgemein ungünstig (JULIEN et al. 1976; ALLEN und DAVIS 1981). Für Creeper Cows sieht die Prognose noch besser aus als für totale Festlieger (GOFF 2000). Unabdingbar ist eine umfassende Therapie, die v.a. den Kreislauf stützt, den Mineralstoff- und Säure-Basen-Haushalt korrigiert und die Lipidmobilisation unterbricht (FÜRLI und SATTLER 2002). Bei einem Pi-Defizit ist der Einsatz von 1- α -OH-Cholekalziferol nützlich (BARLET und DAVICCO 1992).

Neben der Behandlung gilt auch dem Vermeiden von weiteren Folgeschäden ein großes Augenmerk. Insbesondere sind eine weiche Lagerung und ein regelmäßiges Wenden mit Aufheben der Tiere entscheidend (GOFF 2002; WEHREND 2003). Idealerweise sollte ein Wenden alle 2-3 h erfolgen (GOFF 2002), da die Gefahr von Druckschäden so minimiert wird (COX 1988). Als Aufstehhilfe und für zwischenzeitliches Aufstellen ist ein Hebegestell deutlich besser geeignet als eine Beckenklammer (DÖRNFELD 2002). Das theoretische Optimum wäre für diesen Zweck ein beheiztes Wasserbad, z.B. das „Aqua Cow Rise“ (DÖRNFELD 2002; METZER und KLEE 2003; VAN METRE und CALLAN 2003). RADOSTITS et al. (2000) kamen zu dem Ergebnis, dass glatte Böden die Liegedauer verlängern. Neben der Beseitigung der Grundursache gilt intensive Pflege als wichtigstes Instrument (COX 1988; RADOSTITS et al. 2000). Im Modellversuch bei Ziegen konnten ONAPITO et al. (1986) nachweisen, dass bereits nach bis zu 6 stündigem Druck auf das Becken die Nervenleitungsgeschwindigkeit und das Muskelaktionspotential um bis zu 100,0 % reduziert waren. In Verbindung mit der guten Lagerung muss auch immer qualitativ hochwertiges Futter und Wasser ad libitum angeboten werden (CURTIS et al. 1970; ALLEN und DAVIS 1981; FÜRLI und SATTLER 2002; GOFF 2000; GELFERT et al. 2006c). Unterstützend empfiehlt sich der Einsatz von nicht-steroidalen Entzündungshemmern (NSAID), Vitamin E und Selen für den antioxidativen Schutz und Vitamine des B-Komplexes für die neuronale Regeneration (DIRKSEN 1980b; STÖBER und DIRKSEN 1980; GOFF 2002; WEHREND 2003). KUMAR et al. (1992) empfehlen sogar die epidurale Verabreichung von Vitamin B-Komplex. Die Pi-Substitution, sowohl i.v. als auch oral, helfen dagegen nicht immer (GOFF 2002), obwohl BARLET und DAVICCO (1992) dem Pi die Hauptrolle im DCS-Geschehen zusprachen. 50 % der Tiere stehen nach 4 Tagen wieder auf.

Ab einer Liegedauer von 7 Tagen wird die Prognose ungünstig bis schlecht (HOFMANN 1992).

Prädisponierend wirken sich viele Faktoren aus. An oberster Stelle steht das metabolische Risiko durch eine Verfettung in der Trockenstehphase (ALLEN und DAVIS 1981; GOFF 2002; PEHRSON 2002), die bei einsetzender Laktation in einer Ketose gipfelt (DRACKLEY 1999). JULIEN et al. (1976) bezweifeln diesen Denkansatz jedoch. Die bei einem LMS auftretende erhöhte Ca-Bindung durch die freien Fettsäuren ist für das Krankheitsgeschehen nicht relevant (STEVENSEN 1984). Zusätzlich bewirkt das höhere Eigengewicht beim Liegen eine stärkere Kompression der Weichteilstrukturen (GOFF 2002). Nach KATOH (2002) sind überwiegend Hochleistungskühe betroffen. Im Widerspruch dazu gehen LITLEDIKE et al. (1981) von einem höheren Risiko für Tiere mit einer geringen Leistung und einer verlängerten Zwischenkalbezeit aus. Eine deutliche Überfütterung der Tiere vor der Kalbung mit Protein steigert die Gefährdung. Das Pi in der Trockensteherration scheint indes keinen Einfluss zu haben (JULIEN et al. 1976). Im Gegenzug tritt das DCS eher bei einer antepartalen Ca-Übersorgung auf (EPPARD et al. 1996). ALLEN und DAVIS (1981) sehen ein erhöhtes Risiko generell bei Tieren mit Mangelernährung und im speziellen bei einer Unterversorgung mit Vitamin E und Selen. Eine weitere Prädisposition behaupten CORREA et al. (1993) für Kühen mit einer vorangegangenen Wehenschwäche, Nachgeburtsverhaltung oder Totgeburt. Auch Systemmykosen scheinen die Gefahr eines DCS zu erhöhen (CHIHAYA et al. 1992). Prädisponierend wirken außerdem glatte, harte, nasse Buchten und Gänge (JÖNSSON und PEHRSON 1969; CURTIS et al. 1970) sowie eine schlecht Betreuung (JULIEN et al. 1976). Jahreszeit und Parität scheinen ohne Bedeutung zu sein (CORREA et al. 1993).

Für die Prophylaxe entscheidend ist der Kuhkomfort (STAUFENBIEL 2000) zur Vermeidung traumatischer Initialgeschehnisse. Am effektivsten sind eine Tiefstreu-Abkalbebox und der Gebrauch von Vergrittungsgeschirr (STÖBER und DIRKSEN 1980). Essentiell ist auch das Einstellen des optimalen BCS ante partum, um Geburtsverletzungen zu vermeiden (ROSSOW et al. 1990; BOSTEDT 1993).

Differentialdiagnostisch sind viele metabolische, infektiöse, toxische, traumatische und degenerative Festliegerursachen möglich (VAN METRE und CALLAN 2003). So wäre eine Osteomalazie durch einen Mangel an Vitamin D denkbar (FÜRL 2005), genauso wie eine Osteodystrophia fibrosa durch einen Hyperparathyreoidismus und nachfolgender Knochenentmineralisierung (FÜRL 2005). Auch Botulismus verursacht ein klinisch dem

DCS sehr ähnliches Bild (MARTIG 2002). Ebenso kann es durch die Bildung von Entzündungsmediatoren und freien Radikalen zu einem Reperfusionssyndrom kommen, in dessen Verlauf sich Festliegen und Schock einstellen (WITTEK und FÜRL 2002). Auch bei Labmagenverlagerungen kann es durch die Inappetenz zu einer Ketose mit Azidose und absinkenden K-Konzentrationen kommen, was wiederum ein Festliegen verursacht (WITTEK und FÜRL 2002). Auch Schmerzen (ALLEN und DAVIS 1981; WEHREND 2003) und schwere Allgemeininfektionen (WEHREND 2003) können zum Festliegen führen. Schwere Ketosen, Leberverfettungen und Hepatosen sind weitere Differentialdiagnosen (BOSTEDT 1973a; DRACKLEY 1999; KATOH 2002). Selbiges gilt für Nephrosen, die im Rahmen des Hepato-Renalen-Muskulären-Syndroms auftreten (HRMS) (BOSTEDT und BLESS 1993).

Eine andere Einteilung liefert DIRKSEN (1991, modifiziert nach FÜRL 2002):

Hierbei erfolgt die Differenzierung anhand des Grades der Störung von Sensorium und Allgemeinbefinden.

Tab. 2: Einteilung des Festliegens nach Grad der Störung des Sensoriums nach DIRKSEN (1991, modifiziert nach FÜRL 2002)

Sensorium frei	Sensorium gestört	Allgemeinbefinden gestört
Schwere Verletzungen (Frakturen, Rupturen, Quetschungen, Lähmungen)	GP (Ca↓)	Schwere intraabdominale Krankheiten (Ileus, Peritonitis, Darmruptur)
Metabolische Störungen (Pi ↓; Ca↓; K↓)	Tetanie (Mg↓)	Intoxikationen (schwere Puerperalstörungen)
Psychogene Immobilität (Angst, Widersetzlichkeit)	Ketose, Leberkoma	Mastitis paralytica

2.2.6 Entzündung und Festliegen

Die Ursachen von entzündlichen Prozessen, die mit Festliegen einhergehen, sind sehr inhomogen (GOFF 2002). Eine breite Spanne metabolischer und infektiöser Geschehnisse kann dafür verantwortlich sein:

- Endotoxinfreisetzung aus Pansen und Darm infolge Motilitätsstörungen (AIUMLAMAI et al. 1992), unzureichender Transitfütterung (AIUMLAMAI et al. 1992; ZEBELI und AMETAJ 2009) und Überfütterung mit konzentratreichen, amylolytischen Rationen (ZEBELI et al. 2013)
- Fettmobilisationssyndrom (FAIN et al. 2004) und Leberverfettung (PUNTENNY 2006; BRADFORD et al. 2009)

- SIRS (PEVEC 2007)
- Akute Mastitis, Metritis und Panaritium (GRUNERT und ANDRESEN 1996; MARTIG 2002; RINALDI et al. 2010; NAZIFI et al. 2012)
- Kompartmentsyndrom (RIEDERER 2011; VOGEL et al. 2012)

Die resorbierten Endotoxine bewirken zum Einen eine direkte Absenkung der Serumkalziumkonzentration (FRITSCHKE et al. 2002; FÜRLI et al. 2003; WALDRON et al. 2003), zum Anderen verursachen sie eine Freisetzung von diversen Entzündungsmediatoren, vor allem aus den Leukozyten, deren Wirkung GOFF (2002) wie folgt zusammenfasst:

- Interleukin-1 senkt die Serumkalziumkonzentration
- Thromboxane, Prostazykline und vasoaktive Amine steigern die Gefäßpermeabilität und induzieren dadurch einen hypovolämischen Schock
- Hypoglykämie und reduzierter Glukosetransfer verursachen eine Azidose und eine neuro-muskuläre Schwäche
- Plättchenaktivierungsfaktoren begünstigen die Thromb-Embolienbildung in Skelett- und Herzmuskulatur bis hin zur Lungenembolie

Eine zentrale Rolle in der Entzündungskaskade nimmt der $\text{TNF-}\alpha$ ein. Dabei handelt es sich um ein nicht glykosiliertes Protein mit einem Molekulargewicht von 17 kDa, das nach seiner Fähigkeit Tumorzellen abzutöten benannt wurde (CARSWELL et al. 1975). $\text{TNF-}\alpha$ wird vorwiegend von aktivierten Leukozyten und Makrophagen freigesetzt, aber auch von T-Zellen, Fibroblasten und den Stromazellen des Fettgewebes (PATE und KEYES 2001; FAIN et al. 2004). $\text{TNF-}\alpha$ ist im Körper eines der ersten Zytokine, das bei einem Entzündungsprozess freigesetzt wird (JANEWAY et al. 2001). Humanmedizinisch gilt als gesichert, dass $\text{TNF-}\alpha$

- positiv mit dem Schweregrad einer Sepsis und der Mortalität korreliert (CASEY et al. 1993; KUMAR und RIZVI 2009)
- Gefäßeinsprossungen im Rahmen der Endometriose induziert (GARDINER et al. 2005)
- positiv mit dem Grad einer Adipositas korreliert (UYSAL et al. 1997; NGUYEN et al. 2005)
- die Ansprechbarkeit der Gewebe für Insulin reduziert (LOFGREN et al. 2000)

- invers mit der Blutphosphatkonzentration korreliert (BARAK et al. 1998; FUJIWARA et al. 2003; CHEN et al. 2009)
- den Na-Pi-Cotransporter im Darm downreguliert (CHEN et al. 2009)
- positiv mit dem Vorhandensein von Endotoxin korreliert (COHEN und ABRAHAM 1999; HOEBEN et al. 2000; SOHN et al. 2007; KUMAR und RIZVI 2009)
- den Ca-Stoffwechsel beeinflusst, indem es die Osteoblasten- und Osteoklastendifferenzierung und -aktivität hemmt (GILBERT et al. 2000; COMPSTON 2001; NEUTZSKY-WULFF et al. 2010; HUANG et al. 2013) und die Expression der Ca-ATPase reduziert (KAO et al. 2010)
- die Synthese von Hp induziert, welches negativ auf die Freisetzung von TNF- α rückkoppelt (ARREDOUANI et al. 2005)
- die Lipolyse induziert bzw. verstärkt (HAUNER et al. 1995; HOTAMISLIGIL et al. 1996; ZHANG et al. 2002).

Tiermedizinisch gilt für TNF- α als gesichert, dass

- die Konzentration bei E. coli Mastitiden sowie experimenteller Infusion von Lipopolysaccharid ansteigt (HOEBEN et al. 2000)
- die Konzentration im Rahmen einer Akute-Phase-Reaktion ansteigt (RØNTVED et al. 2005; CAPPARELLI et al. 2013) und dabei eng mit der Blutkonzentration des Kortiko-Releasing-Hormons (CRH) korreliert (COOK et al. 2012)
- die Konzentration im Rahmen einer experimentellen Hypokalzämie ansteigt (RIOND et al. 1999), jedoch ist die Freisetzung aus Leukozyten vom Kalziumeinstrom abhängig (BURGOS et al. 2011)
- die Genexpression von TNF- α bei ketotischen Stoffwechselbedingungen hochreguliert wird (LOOR et al. 2007)
- überkonditionierte Tiere eine höhere TNF- α Konzentrationen zeigen (HOTAMISLIGIL et al. 1996; PUNTENNEY 2006; GRAUGNARD et al. 2012)
- Kühe mit SIRS erhöhte TNF- α Konzentrationen haben (PEVEC 2007)
- die Ansprechbarkeit der Gewebe für Insulin reduziert (PUNTENNEY 2006), indem es die Insulinrezeptoren downreguliert (SADRI et al. 2010)
- die Lipideinlagerung in die Leber gefördert wird, was zu einer Downregulation von glukoneogenetischen Enzymen (BRADFORD et al. 2009)
- in Verbindung mit Leptin eine katabole Stoffwechsellaage in Rinderknorpel ausgelöst wird (HUI et al. 2012), was zu dessen Degeneration führt

- die Cyclooxygenase-2 Expression TNF- α abhängig ist (BATTULA et al. 2012)
- therapeutisch sowohl auf die nichtsteroidalen Antiphlogistika Flunixin und Ketoprofen sowie auf Dexamethason-21-isonicotinat (FÜRLI et al. 2012; DONALISIO et al. 2013) ebenso wie auf bovines Laktoferrin anspricht (INUBUSHI et al. 2012)

Ein weiterer Indikator für die Intensität einer Akute-Phase-Reaktion ist das APP Haptoglobin. Beim Wiederkäuer handelt es sich dabei um einen unspezifischen, aber dafür umso empfindlicheren Indikator für Krankheiten, Gewebsläsionen und Schmerzen (SHEFFIELD et al. 1994; NIELSEN et al. 2004; ECKERSALL et al. 2006; HISS et al. 2009; TADICH et al. 2013). Bei gesunden Kühen lässt sich Hp nur in sehr niedrigen Konzentrationen von unter 0,1 g/l oder gar nicht nachweisen. Jedoch erfolgt durch entzündliche Vorgänge eine signifikante Konzentrationssteigerung im Serum, wodurch es beim Rind zu einem klaren Indikator der APR wird (RICHTER 1974; ECKERSALL und CONNER 1988; SKINNER et al. 1991; MORIMATSU et al. 1991a; SHEFFIELD et al. 1994; YOUNG et al. 1995; VOIGT 2003; CHAN et al. 2004; TADICH et al. 2013). Die Laktationsleistung, das Trächtigkeitsstadium, das Alter, das Geschlecht und die Jahreszeit haben bei gesunden Tieren scheinbar keinen Einfluss auf die Serumkonzentration (RICHTER 1974; YOUNG et al. 1995; CHAN et al. 2004; SCHÖNFELDER et al. 2005). Jedoch konnte bei Rindern in Weidehaltung kurz nach dem Frühjahrsaustrieb ein Konzentrationsanstieg auf Werte um 0,1 g/l gemessen werden, was in diesem Kontext von den Autoren als unspezifische Stressantwort bewertet wurde (RICHTER 1974; YOUNG et al. 1995). Bei akuten Infektionen steigen die Hp-Konzentrationen signifikant an (SKINNER et al. 1991; GODSON et al. 1996). Serumkonzentrationen über 0,1 g/l werden als pathologisch angesehen und sind ein Indiz für das Vorliegen einer APR (RICHTER 1974; SAINI et al. 1998). SKINNER et al. (1991) sehen in Konzentrationen über 0,2 g/l Anzeichen einer beginnenden Infektion oder eines dezenten Infektionsverlaufs. Konzentrationen über 0,4 g/l werden als Indikator für schwere bakterielle Infektionen eingestuft (SKINNER et al. 1991; HIRVONEN et al. 1999; VOIGT 2003). Aus dem Grad der Konzentrationserhöhung lässt sich jedoch nicht der Umfang der Gewebszerstörung ableiten, so wie RICHTER (1974) es beim Kaninchen nachweisen konnte. Auch bei einer ganzen Reihe von nicht-infektiösen Erkrankungen ist eine Erhöhung der Hp-Konzentration nachzuweisen, z.B. bei der Labmagenverlagerung, der Nachgeburtsverhaltung, mesenterialen Fettgewebsnekrose, dem malignen Lymphom und der Leberverfettung (ECKERSALL und CONNER 1988; SAINI et al. 1998; KATOH 2002; AMETAJ et al. 2003; STENGÄRDE et al. 2008; GUZELBEKTES et al. 2010; NEWBY et al. 2013;

SWANGCHAN-UTHAI et al. 2013) sowie beim postpartalen Festliegen (SCHWARTAU 2012). Ebenso kommt es bei Stoffwechselstörungen zu einer Erhöhung der Serumkonzentrationen des Hp, z.B. in Verbindung mit einer Hypokalzämie, einer Ketose und der Endotoxinfreisetzung aus dem Pansen im Rahmen einer Pansenazidose (WITTUM et al. 1996; PETERSEN et al. 2004; HISS et al. 2009; ZEBELI et al. 2013). Bei physiologisch verlaufenen Trächtigkeiten und Kalbungen war kein Anstieg der Hp-Konzentration zu beobachten. Es kam nur zu Erhöhungen der Hp-Konzentration, wenn bakteriell bedingte Komplikationen auftraten (VOIGT 2003; NEWBY et al. 2013). Hingegen konnten andere Autoren (HISS et al. 2009; SIEBENALLER 2011) sehr wohl einen scheinbar physiologischen Anstieg der Serumkonzentration des Hp nach einer physiologischen Kalbung nachweisen, wodurch die Aussagekraft des Hp im postpartalen Zeitraum eingeschränkt wird. Dennoch sind postpartale Hp-Messungen dazu geeignet, die Gebärmuttergesundheit zu bewerten (HISS et al. 2009; SIEBENALLER 2011) und so als Indikator für Gebärmutterentzündungen zu dienen (VOIGT 2003; CHAN et al. 2004; PIETZSCH 2010; SWANGCHAN-UTHAI et al. 2013). Von manchen Autoren wird Hp auch als prognostischer Indikator gesehen, wobei Serumkonzentrationen von mehr als 1 g/l mit einer schlechten bis in fausten Prognose einhergehen (SKINNER et al. 1991). HIRVONEN et al. gelang 1999 der Nachweis, dass Kühe mit akuter Gebärmutterentzündung nur vergleichsweise schwache Konzentrationsanstiege zeigten und bei Kühen mit chronischer Gebärmutterentzündung blieb die Hp-Reaktion vollständig aus. Diese Kühe mussten jedoch im Laktationsverlauf durch schlechtere Fruchtbarkeit und Körperkondition häufiger gemerzt werden. Des Weiteren lassen sehr hohe Hp-Konzentrationen bei Gebärmutterentzündungen den Rückschluss auf eine Generalisierung und Sepsis zu, wodurch die Prognose schlecht bis infaust wird (HIRVONEN et al. 1999). Deutlich stärkere Konzentrationsanstiege des Hp konnten CHAN et al. (2004) nachweisen: in Verbindung mit Endometritiden waren die Serumkonzentrationen um durchschnittlich das 15 fache erhöht. Auch bei Kälbern, die am Rindergrippekomplex erkrankt waren, ist eine Prognosestellung anhand des Serum-Hp möglich. Alle Kälber mit klinischen Symptomen zeigten signifikant erhöhte Konzentrationen, jedoch hatten die später verendeten Kälber nochmals signifikant höhere Konzentrationen als die geheilten. Mit hoher Wahrscheinlichkeit hat Hp beim Rind auch immunmodulatorische Eigenschaften (YOUNG et al. 1995). Und BERRY et al. (2004) konnten von den Hp-Konzentrationen die Effizienz der Therapie bei Kälbern mit Rindergrippe ableiten. Bei Kühen mit Leberverfettung gelang es ebenfalls signifikant gesteigerte Hp-Konzentrationen zu messen (YOSHINO et al. 1992; HIGUCHI et al. 1994; MCNAIR et al. 1997; KATOH 2002). Eine Erklärung für den Hp-

Anstieg wurde dabei nicht gefunden. KUSHIBIKI (2011) gelang der Nachweis, dass Kühe auf die Verabreichung von TNF- α mit einer gesteigerten Hp-Konzentration im Eutergewebe reagieren, wobei die Hp-Antwort bereits in den ersten 24 h auftrat. Aber auch Stress durch Transport und Haltung können zu einer Erhöhung der Hp-Konzentration führen (GANHEIM et al. 2006).

Mitentscheidend für die immunologische Abwehr von Endotoxinen ist der antioxidative Status. Ebenso wie in der Humanmedizin steigt auch in der Tiermedizin das Wissen um den oxidativen und antioxidativen Stoffwechsel stetig an und gewinnt auch therapeutisch zunehmend an Bedeutung (CELI 2010; LOCHER et al. 2011).

Eine verbreitete Methode zur Messung der antioxidativen Gesamtkapazität ist die Bestimmung der TEAC, der Trolox Equivalent Antioxidative Capacity, wobei sowohl hydro- als auch lipophile Antioxidantien erfasst werden (RE et al. 1999). FÜRLL et al. (2001) fanden in den drei Wochen vor dem Ablammen sinkende Konzentrationen. Eine Untersuchung von CASTILLO et al. (2005) zum antioxidativen Gesamtstatus von Kühen ergab jedoch, dass in der ersten Woche nach der Kalbung die höchsten Konzentrationen erreicht wurden. Dem gegenüber ermittelte WILKEN (2003) im Zeitraum 10 Tage vor der Kalbung bis 16 Wochen nach der Kalbung keine signifikanten Schwankungen. Bei gesunden Kühen bewegt sich die physiologische TEAC-Konzentration zwischen 0,2 und 0,3 mmol/l (WILKEN 2003; PORZIG 2004; DÜBELER 2006; HASSLER 2006). Mit zunehmendem zeitlichen Abstand zur Kalbung zeigt die TEAC-Konzentration eine steigende Tendenz. Mutterkühe zeigen im Vergleich mit Hochleistungstieren signifikant niedrigere TEAC-Konzentrationen (WILKEN 2003). SATTLER und FÜRLL (2003) fanden die niedrigsten Konzentrationen vier Wochen p.p. und erst nach 12 Wochen stiegen die Konzentrationen wieder an. Generell sind erniedrigte TEAC-Konzentrationen als Prädisposition für Folgeerkrankungen zu sehen (HAGEN 2011). Kranke Kühe, die an Klauenerkrankungen, Metritiden oder Nachgeburtsverhaltung litten, hatten signifikant niedrigere TEAC-Konzentrationen als gesunde Vergleichstiere (GOERRES und FÜRLL 2002; HAGEN 2011). Besonders deutlich war der Unterschied bei Kühen, die an einer akuten Euterentzündung erkrankt waren (RANJAN et al. 2005; HAGEN 2011). Sehr gut ist der TEAC-Status bei Kühen mit Nachgeburtsverhaltung untersucht, wobei alle Autoren erniedrigte Konzentrationen nachweisen konnten (KANKOFER 2001; GOERRES und FÜRLL 2002; KANKOFER et al. 2002; KANKOFER und GUZ 2003, KANKOFER et al. 2004). Jedoch gelang es weder

DINGES (2004) noch GIESELER (2006) bei Kühen mit Labmagenverlagerung signifikant Abweichungen der TEAC-Konzentration nachzuweisen.

3 Tiere, Material und Methoden

3.1 Untersuchte Kühe

In die Arbeit wurden 182 Kühe der Rasse Fleckvieh, unabhängig von Alter, Laktations- und Trächtigkeitsstatus aufgenommen. Von den 182 Festliegern befanden sich 177 Tiere im peripartalen Zeitraum, fünf Tiere lagen außerhalb dieser Zeitspanne fest. Aus diesen 177 Geburten gingen aufgrund von zwei Zwillingsgeburten 179 Kälber hervor. Sie stammten aus 88 kleinen bis mittelständischen Betrieben in der Oberpfalz im Einzugsbereich einer Großtierpraxis. Aus Betrieben mit unterschiedlich hoher Häufigkeit an GP wurden zufällig 21 Kühe als Kontrollgruppe ausgewählt, die unter vergleichbaren Haltungs- und Fütterungsbedingungen höchstens 3 Tage zuvor gekalbt hatten. Als Basis der Fütterung diente Grassilage, teilweise ergänzt durch Maissilage. Je nach individueller Leistung erfolgt die Zufütterung von kommerziellen Leistungsfutter oder betriebseigenem Getreideschrot, aufgewertet durch Raps- und Sojaschrot.

Entsprechend den Laborbefunden wurden die Tiere in vier Befundgruppen eingeteilt:

1. die klinisch gesunde Kontrollgruppe
2. die Gruppe der gesamten Festlieger
3. hypokalzämische Festlieger
4. normokalzämische Festlieger

Eine weitere Auswertung berücksichtigte Kühe mit Retentio secundinarum sowie euthanasierte Kühe.

3.2 Methoden

3.2.1 Klinische Untersuchung der Kühe

Die Untersuchung jeder Kuh erfolgte anhand eines eigens erstellten Untersuchungsplans, der die allgemeine klinische Untersuchung ebenso beinhaltete, wie die weiterführende und spezielle Untersuchung zur Graduierung der GP. Die angegebenen Parameter wurden konform nach BAUMGARTNER (1999) untersucht. Die Graduierung der Befunde wurde teilweise zum Zweck der besseren Praktikabilität und der effizienteren Auswertung vereinfacht.

Ergänzende Angaben zu einigen Erhebungen:

Das Wetter wurde differenziert in die drei Stufen „*stabiles Hoch*“, „*stabiles Tief*“ und „*umschlagendes Wetter*“. Entscheidend war die Wetterlage in letzten 12 Stunden, bevor das Tier zum Festliegen kam. Für die Erhebung wurden die tagesaktuellen Daten des Deutschen Wetterdienstes herangezogen, zur Vergleichsmessung diente eine Funkwetterstation Typ „NEXUS“ des Herstellers TFA DOSTMANN GmbH in Wertheim-Reicholzheim.

Der Punkt „*Geburtsprophylaxe*“ bezieht sich insbesondere auf Maßnahmen zur GP-Prophylaxe, die vom Landwirt individuell durchgeführt werden, z.B. Drenchen oder die orale Verabreichung von Substitutions-Präparaten. Tierärztlich durchgeführte Prophylaxemaßnahmen wurden in keinem der Betriebe angewendet.

Die Ermittlung des *BCS-Werts* erfolgte durch Adspektion und Palpation und wurde in die Grade 1,0 - 5,0 eingeteilt (EDMONSON et al. 1989)

Der Begriff „Liegedauer“ beschreibt die Zeit, die die Tiere bei der Erstbehandlung bereits festlagen.

Der Untersuchungsbogen ist im Anhang ersichtlich.

3.2.2 Blutuntersuchung

3.2.2.1 Entnahme, Aufbereitung, Aufbewahrung

Die Entnahme der Blutproben erfolgte jeweils direkt nach Abschluss der klinischen Untersuchung vor der Behandlung aus der Vena jugularis externa auf der linken oder rechten Seite im oberen Halsdrittel unter Stauung mit der Hand. Zur Entnahme wurde eine sterile Pilzkanüle der Firma WDT (Garbsen) verwendet, die dann auch zur Infusion benutzt wurde. Das verwendete Probenröhrchen war ein 10 ml Blut fassendes, mit Kaolin-Granula bestücktes Röhrchen der Firma Sarstedt (Nümbrecht) zur Serumgewinnung.

Nach der Befüllung wurden die Proben für die Dauer der Therapiemaßnahmen dunkel verpackt und danach in einer Kühlbox mit Bordanschluss bei 8°C verstaut. Bei Erreichen der Praxis wurden die Proben mit einer Zentrifuge des Herstellers Hettich, Modell „EBA 80“, mit

3500 G 10 Minuten zentrifugiert. Danach wurde das Serum mit einer Einmalpipette in drei Eppendorf-Gefäße der Firma Heiland-Vet (Hamburg) gleichmäßig verteilt und direkt bei -22 °C eingefroren. Die gesammelten Serumproben wurden spätestens alle 2 Monate in das Labor der Medizinischen Tierklinik der Universität Leipzig zur Analyse eingereicht.

3.2.2.2 Bestimmung der Blutparameter

Eine Übersicht über Parameter, Analysemethodik und verwendetes Equipment gibt Tab. 3 wieder.

Tab. 3: Übersicht über Parameter, Analysemethodik und verwendetes Equipment

	Parameter (Einheit)	Material/ Gerät		Methode	VKS %	VKT %	Referenz- bereich
Energie- und Fettstoff- wechsel	BHB (mmol/l)	S	4	UV-Methode (2)	4,31	1,57	<0,6
	Bilirubin (µmol/l)			nach Jendrassik & Grof (2)	2,5	3,3	<5,3
	FFS (µmol/l)			Kinetischer UV-Test (2)	1,3	4,2	<620
	Glukose (mmol/l)			Hexokinasemethode (1)	0,65	1,115	2,2-3,3
	Lactat (mmol/l)			Kinetischer UV-Test (2)	0,64	1,85	<2,20
Leber-/	AP (U/l)			p-Nitrophenylphosphat (2*)	0,64	1,66	50-200
Muskel- und Knochenstoff- wechsel	AST (U/l)	S	4	optimierte Standart- Methode der DGKC (1)	1	2	<80
	CK (U/l)			NAC-aktivierte, optimierte Standart-Methode der DGKC	0,49	1,64	<250
	GGT (U/l)			Methode nach Szasz	0,91	3,37	<50
	GLDH (U/l)			UV-Test, optimierte Standart- Methode der DGKC (1)	1,9	2,3	<30
Eiweißstoff- wechsel	Albumin (g/l)	S	4	mit Bromkresolgrün (1)	1,2	2,2	30-39
	Harnstoff (mmol/l)	S	4	Kinetischer UV-Test (1)	2,8	3,5	2,5-5,0
Entzündungs- mediatoren	Haptoglobin (g/l)	S	3	Haptoglobinbindung			0,0-0,25
Mineralstoff wechsel	Ca (mmol/l)	S	4	mit Kresolphthalein (1)	0,41	1,21	2,3-2,8
	Pi (mmol/l)			Molybdat-Reaktion (1)	0,6	1,75	1,26-2,13
	Mg (mmol/l)			mit Xylidylblau (1)	0,98	2,85	0,90-1,32
	Cl (mmol/l)	S	1*	Coulorimetrische Titration	0,22	1,12	96-110

1 = Fa. Boehringer Mannheim

1* = Ciba Corning Chloride Analyser 925

2 = Fa. Randox

2* = NAC-aktivierte, optimierte Standard-Methode der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie

3 = ICA 2, Radiometer Kopenhagen

4 = Hitachi 912

S = Serum

VKS% = Präzisionskontrollen in der Serie in % (n=10)

VKT% = Präzisionskontrollen von Tag zu Tag in % (n>30)

Die Bestimmung des TNF- α wurde vom Institut für Klinische Immunologie und Transfusionsmedizin der Universität Leipzig durchgeführt. Hier wurde ein Sandwich-ELISA zum Nachweis von bovinem TNF- α entwickelt und validiert. Der ELISA wurde mit Mikrotiterplatten Typ „Maxi Sorp F96“ von der Firma Nunc (Wiesbaden) durchgeführt. Die Nachweisgrenze lag bei 1,25ng/ml. Der ELISA wurde in folgenden Schritten durchgeführt:

1. primär-Antikörper (Ak) bovines TNF- α (0,5mg/ml, Fa. Serotec, Oxford/UK); 100 μ l pro well in Carbonatpuffer bei 4°C 12 h in Kühlschrank
2. dreimaliges Waschen der Platte mit phosphat-gepufferter Natriumchloridlösung (PBS) mit 0,05% Detergens Tween 20
3. Blocken mit 200 μ l pro well mit 1% bovinem Serumalbumin in PBS für eine Stunde
4. dreimaliges Waschen mit PBS und 0,05% Tween 20
5. Standard 0-160 ng/ml Reihe 1 A-H (rekombinantes bovines TNF- α , Fa. Serotec), PBP005, Ausgangskonzentration(160ng/ml), über 8 Stufen log₂-titriert in PBS mit 0,05 % Tween 20, 100 μ l pro well eine Stunde bei Raumtemperatur
6. Zugabe von Proben und Kontrollen in Reihen 2-12, je 100 μ l 1:10 in PBS mit 0,05 % Tween 20: Inkubation 1 Stunde bei Raumtemperatur.
7. Dreimaliges Waschen mit PBS mit 0,05 % Tween 20.
8. Zugabe des biotinylierten sekundären Kaninchen-Antikörpers (anti-bovines TNF- α , Serotec AHP 852B, Ausgangskonzentration 0,25 mg/ml), 1 μ l/ml in PBS mit 0,05 Tween 20: 100 μ l pro well über 1 Stunde bei Raumtemperatur.
9. Dreimaliges Waschen mit PBS mit 0,05 % Tween 20.
10. Zugabe der Streptavidin-markierten Meerrettich-Peroxidase (HRP, Dianova, Hamburg): 1:5000 in PBS mit 0,05 % Tween 20, 100 μ l pro well, 30 Minuten bei Raumtemperatur.
11. Dreimaliges Waschen mit PBS/0,05 % Tween 20.
12. Substratreaktion: Tetramethylbenzidin (TMB)-Substratmischung (Pharmingen,

San Diego, USA): je 100 µl pro well,

Inkubationszeit je nach Raumtemperatur 5-10 Minuten bis zur deutlich sichtbaren Färbung.

13. Abstoppen mit 1-molarer Schwefelsäure, 100 µl pro well.

14. Messung der OD am Elisa- Reader bei 450 nm gegen Referenz 620 nm.

Die Ermittlung der TEAC-Konzentration erfolgte nach der Methode von MILLER et al. (1996) mit Hilfe eines 734nm Spektralphotometers („DU 640B, Fa. Beckmann Coulter GmbH, Krefeld). Die TEAC basiert auf der Reaktion des Radikals 2,2'-Azino-bis(3-ethylbenzothiazolin-6-sulfonsäure) (AEBS) mit den Antioxidantien des Serums. Dadurch kommt es zu einer Entfärbung der grünen AEBS-Lösung. Nach Erstellen einer Kalibrierkurve mit der Standards substanz TROLOX (6-Hydroxy-2,5,7,8-tetramethylchroman-2-Carbonsäure), einem synthetischen, hydrophilen Vitamin-E-Analogon, kann die Extinktionserniedrigung der jeweiligen TROLOX-Konzentration zugewiesen und als TEAC angegeben werden.

3.3 Therapiemaßnahmen

Die Therapie erfolgte direkt in Anschluss an die klinische Untersuchung. Die Infusion wurde über die gleiche Kanüle vorgenommen, über die auch die Blutentnahme erfolgte. Sie befand sich in der Vena jugularis externa im oberen Drittel des Halses.

Nach Entnahme der Blutprobe erhielt jede Kuh eine Infusion von 500 ml Ca-GlukonatLösung („Calcitat N 25“; aniMedica GmbH, Senden-Börensell) und 250 ml Kalziumchloridlösung („Calmasel“, Selectavet, Weyarn).

Ein Teil der Tiere erhielt noch 250 ml Ca-Glukonat/ Mg-Chloridlösung („CalciMag“; Serumwerk, Bernburg), wobei gleichzeitig die Ca-Glukonatsdosis („Calcitat N 25“) auf 250 ml reduziert wurde.

Bei Verdacht auf energetische Defizite oder eine ketotische Stoffwechsellaage erfolgte zusätzlich die Infusion von 500 ml 40 % Glukose-Lösung („Glucose-Lösung 40 % ad us. vet.“, Braun, Melsungen)

Nach Bedarf erfolgte die Verabreichung weiterer Arzneimittel:

Bei Vorliegen eines infektiösen Geschehens wurden als Antibiotikum Cefquinomsulfat verabreicht („Cobactan Injektionslsg. 2,5 %“, Intervet, Unterschleißheim).

Bei Verdacht auf Traumata kam als nicht-steroidales Antiphlogistikum Flunixin zum Einsatz („Flunidol RP“; CP-Pharma; Burgdorf).

Als Prophylaktika kamen „Recovin Calzium“ und „Recovin Phosphor“ (CP Pharma, Burgdorf) zum Einsatz.

3.4 Statistische Methoden

Die vorliegenden Ergebnisse wurden mit dem Statistikprogrammpaket „Statistical Package for the Social Sciences SPSS Version 13“ (SPSS Inc. Headquarters, 233 S. Wacker Drive, 11th floor Chicago, Illinois 60606) an der Universität Leipzig statistisch bearbeitet.

Die Prüfung auf Normalverteilung wurde mit dem SHAPIRO-WILK-TEST durchgeführt. Für die deskriptive Statistik wurden bei Normalverteilung der arithmetische Mittelwert, die Standardabweichung, bei Nichtnormalverteilung der Median sowie die 1. und 3. Quartile berechnet.

Die Prüfungen auf statistische Unterschiede der Untersuchungsparameter erfolgten bei vorliegender Normalverteilung mit der Varianzanalyse, dem t-Test, dem LEVENE-TEST sowie dem BONFERRONI-TEST.

Bei Nichtnormalverteilung kamen der nonparametrische KRUSKALWALLIS-TEST und der U-Test nach MANN und WHITNEY zur Anwendung.

Der Vergleich der Ereignishäufigkeiten erfolgte mit dem Chi²-Test nach PEARSON.

Die Irrtumswahrscheinlichkeiten werden wie folgt ausgewiesen: $p > 0,05$ nicht signifikant (n.s.); $p \leq 0,05$ signifikant.

Wenn nicht ausdrücklich auf signifikante bzw. hochsignifikante Ergebnisse im Text oder durch genannte besondere Schreibweise in den Tabellen hingewiesen wird, sind die Resultate nichtsignifikant. Die jeweiligen **signifikanten** Differenzen sind mit den **verschiedenen** Kleinbuchstaben gekennzeichnet, Boxplots mit identischen Kleinbuchstaben unterscheiden sich **nicht** signifikant.

4. Ergebnisse

Keines der anamnestischen, klinischen und klinisch-chemischen Ergebnisse ist normalverteilt. Deshalb sind alle Konzentrationen als **nicht normalverteilt** ausgewiesen.

Im weiteren Verlauf wird auf diesen Sachverhalt nicht wiederholt verwiesen. Signifikante Resultate sind mit unterschiedlichen Kleibuchstaben gekennzeichnet (a, b, c etc.).

Um die Zusammenhänge zwischen den Variablen zu ermitteln, wurden die Korrelationskoeffizienten nach Pearson ermittelt. Erwähnt werden nur signifikante Korrelationen ($p \leq 0,05$). Der Korrelationskoeffizient nach Pearson wird bei signifikanten Korrelationen ausgewiesen.

Bei den Ergebnissen wird in die Gruppen „Kontrolle“, „Festlieger gesamt“, „hypokalzämischen Festlieger“ und „nicht-hypokalzämische Festlieger“ (Synonym „normokalzämische Festlieger“) unterschieden.

4.1 Ergebnisse der Anamnese

In der vorliegenden Untersuchung trat das Festliegen mit einer Inzidenz von 5,8 % auf.

Bei den Festliegern waren 114 Tiere (62,6 %) in Anbindehaltung aufgestellt, die übrigen 68 (37,4 %) in Laufstallungen. Von den 21 Tieren der Kontrollgruppe standen 12 Tiere (57,1 %) in Anbindehaltung und neun Tiere (42,8 %) in Laufstallungen.

138 (75,8 %) der Festlieger hatten einen normalen Geburtsverlauf, sechsmal (3,3 %) kam es zu einer Frühgeburt, 32 Tiere (17,6 %) hatten eine Schweregeburt und eine Geburt (0,6 %) war übergangen. Fünf Festlieger (2,8 %) traten mindestens drei Monate von der Kalbung auf. Die Kontrollgruppe hatte stets unauffällige Kalbungsverläufe und Termine. Der Unterschied ist nicht signifikant.

171 (95,5 %) der geborenen Kälber waren klinisch unauffällig, je vier Kälber (2,2 %) waren lebensschwach oder tot, und bei zwei Geburten (1,1 %) wurden Zwillingen geboren. Fünf Festlieger (2,8 %) hatten nicht gekalbt. In der Kontrollgruppe waren alle Kälber unauffällig. Die Differenz ist nicht signifikant.

Die Geschlechterverteilung der Kälber ist in beiden Gruppen nahezu gleich. Bei den Festliegern wurden 78 Kuhkälber (43,5 %) und 101 (56,5 %) Bullenkälber geboren. In der Kontrollgruppe waren es 9 Kuh- und 12 Bullenkälber. Der Unterschied ist nicht signifikant.

Die Nachgeburtsphase war bei 154 (87,0 %) der Festlieger unauffällig. 23 Festlieger (13,0 %) zeigten eine Nachgeburtsverhaltung. In der Kontrollgruppe waren alle Nachgeburtsverläufe unauffällig. Der Unterschied ist nicht signifikant.

41 Festlieger (22,5 %) kamen während einer Hochdruckwetterlage zum Festliegen, 45 (24,7 %) bei umschlagenden Wetter und 96 (52,7 %) bei Tiefdrucklagen. Die Tiere lagen damit signifikant häufiger bei Wetterwechsel oder Tiefdruckwetter fest.

Bei 156 erkrankten Kühen (85,7 %) wurde keine spezielle Prophylaxe durchgeführt, bei 26 Festliegern (14,3 %) gab es Vorsorgemaßnahmen in Form von oralen Kalzium- und Pi-Gaben (Recovin Calcium/ Phosphor, CP-Pharma, Burgdorf). In der Kontrollgruppe wurde kein Tier prophylaktisch unterstützt. Der Unterschied ist signifikant.

Tab. 4: Body Condition Score (BCS), Alter beim Festliegen (Jahre), Anzahl der Kalbungen, Stunden (h) Festliegen seit der Kalbung, Dauer des Festliegens bis Erstbehandlung (h), Gewicht der Kälber (kg) (Median, 1.-3. Quartil)

	Gruppe	BCS	Alter (Jahre)	n Kalbungen	h seit Kalbung	h Festliergedauer	Kälbergewicht kg
1	Kontrolle n=21	3,5 3,5-4,0	5,5 3,5-6,0	4,0 2,0-4,5	4,0 2,5-5,0	- -	40 35 – 45
2	Festlieger gesamt n=182	4,0 3,5-4,5	5,5 4,5-6,5	4,0 3,0-5,0	18,0 12,0-30,0	6,0 4,0-10,0	40 35-40
3	Festlieger ohne Hypokalzämie n= 47	4,0 3,0-4,0	5,5 4,5-6,0	4,0 3,0-4,5	24,0 12,0-72,0	8,0 5,5-13,0	40 35-43
4	Festlieger mit Hypokalzämie n=135	4,0 3,5-4,5	5,5 4,5-6,5	4,0 3,0-5,0	18,0 12,0-24,0	6,0 4,0-8,0	40 35-40
	p < 0,05	ns	1:4	1:2	ns	3:4	ns

Das Verhalten der BCS-Werte zeigt Tab. 4. Mit einem Medianwert von 4,0 gegenüber einem Wert von 3,5 bei den Kontrolltieren haben die Festlieger gesamt tendenziell eine höhere Körperkondition, aber statistisch war diese Differenz nicht zu sichern. Selbiges gilt für die normokalzämischen und die hypokalzämischen Festlieger. Hierbei lässt sich die Tendenz erkennen, dass die normokalzämischen Festlieger eine höhere Körperkondition aufweisen (p=0,066). Die statistisch gesicherten Korrelationen des BCS mit den anderen Parametern lauten wie folgt:

Kontrollgruppe: Kreatinin 0,632; Cholesterol -0,653)

Festlieger ohne Hypokalzämie: Albumin 0,406; Chlorid 0,457

Ebenfalls in Tab. 4 ist das Alter der festliegenden Kühe und der Kontrollgruppe dargestellt. Die Gruppe der gesamten Festlieger haben dabei ein signifikant höheres Alter als die Kühe der Kontrollgruppe. Die statistisch gesicherten Korrelationen des Kuhalters mit den anderen Parametern lauten wie folgt:

Kontrollgruppe: Pi 0,590

Festlieger ohne Hypokalzämie: Mg 0,417; Pi 0,458

Das Verhalten der Kalbungsanzahlen geht ebenfalls aus Tab. 4 hervor. Die Anzahl der Kalbungen ist in allen Gruppen wie auch die Kontrollgruppe im Median gleich.

Die Gruppe der gesamten Festlieger hat gegenüber der Kontrollgruppe signifikant mehr Kälber geboren. Bei den anderen Gruppen gibt es keine signifikanten Unterschiede.

Die vergangene Zeit seit der Kalbung bei Erstbehandlung zeigt Tab. 4. Dabei ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Tendenziell haben die normokalzämischen Festlieger mit einem Median von 24 h jedoch schon länger abgekalbt als die hypokalzämischen Festlieger mit einem Median von 18 h.

Bezüglich der Festliegedauer liegen die normokalzämischen Festlieger signifikant länger fest als die hypokalzämischen, wie Tab. 4 zu entnehmen. Zu den anderen Gruppen gibt es keine signifikanten Unterschiede (Tab. 4).

Das Verhalten der Kälbergeburtsgewichte zeigt Tab. 4. Die Geburtsgewichte der Kälber unterschieden sich nicht signifikant. In allen Gruppen wogen die Kälber im Median 40 kg.

4.2 Ergebnisse der klinischen Untersuchung

Tab. 5: Klinik von 182 festliegenden Kühen der Rasse FV bei der Erstbehandlung (n, %)

Symptom	physiologisch		unphysiologisch		
	n	%	Symptom	n	%
Sensorium	96	52,7	Sopor	72	39,6
			Koma	14	7,7
Haltung/Lage	148	81,3	autauskultatorisch	4	2,2
			Seitenlage	30	16,5
Futteraufnahme	24	13,2	reduziert	99	54,4
			eingestellt	59	32,4
Oberflächentemperatur	61	33,5	kühl	92	50,5
			kalt	21	11,5
			vermehrt warm	8	4,4
Kreislauf	109	59,9	zentralisiert	73	40,1
Rumination	48	26,4	reduziert	131	72,0
			Stase	3	1,6
Eutergesundheit	172	94,5	Mastitis	10	5,5
Uterus	154	84,6	Retentio sec.	23	12,6
			jauchige Metritis	5	2,7

Tab. 5 zeigt die Ergebnisse der klinischen Untersuchung der Festlieger.

Dabei zeigten 52,7 % der Festlieger ein ungestörtes Sensorium, 39,6 % waren soporös und 7,7 % waren komatös. Bezüglich der Körperhaltung lagen 81,3 % der Festlieger in physiologischer Brust-Bauchlage, 2,2 % der Tiere lagen autauskultatorisch und 16,5 % wurden in Seitenlage vorgefunden. 13,2 % der festliegenden Kühe hatten eine nahezu unveränderte Futteraufnahme, wohingegen mit 54,4 % mehr als die Hälfte der Festlieger die Futteraufnahme reduziert hat und 32,4 % die Futteraufnahme gänzlich verweigerte. Bei der Oberflächentemperatur wiesen 33,5 % der Festlieger eine physiologische Temperatur auf, 50,5 % waren an der Oberfläche kühl, 11,5 % waren deutlich kalt und 4,4 % waren an der Oberfläche überhitzt. Bei der Kreislauffunktion waren 59,9 % klinisch unauffällig und 40,1 % waren deutlich zentralisiert. Bei der Pansenaktivität zeigten 26,4 % der Festlieger physiologische Aktivitäten, bei 72,0 % der Tiere war die Rumination reduziert und 1,6 % der Kühe hatte eine Pansenstase. Bezüglich des Euters waren 94,5 % der festliegenden Kühe eutergesund, 5,5 % zeigten jedoch eine klinische Mastitis. Bei der Untersuchung des Uterus hatten 84,6 % der Kühe einen physiologischen Puerperalverlauf, 12,6 % hatten eine Nachgeburtsverhaltung und 2,7 % zeigten eine klinische Gebärmutterentzündung in Form der jauchigen Metritis.

Tab. 6: Therapie von 182 festliegenden Kühen der Rasse FV bei der Erstbehandlung (n, %)

Wirkstoffe	Anwendung		Präparate
	n	%	
Ca	182	100,0	„Calmasel“, Selectavet, Weyarn; „Calcitat“, aniMedica, Senden-Börensell
Mg	136	74,7	„Calcimag“, Serumwerk, Bernburg
Antibiotika	12	6,6	„Cobactan“, Intervet, Unterschleißheim
NSAID	27	14,8	„Flunidol RP“, CP-Pharma; Burgdorf
Glukose	15	8,2	„Glucose-Lsg 40 % ad us. vet.“, Braun, Melsungen

Bei der Erstbehandlung wurden alle Festlieger mit einer Kalziuminfusion therapiert. Dabei kamen generell 250 ml Ca-hlorid-Lösung („Calmasel“, Selectavet, Weyarn) und 500 ml Kalziumglukonat, -boroglukonat-Lösung („Calcitat“, aniMedica, Senden-Börensell) zum Einsatz. Bei 74,7 % der Festlieger kam ergänzend noch 250 ml Mg-Chlorid-Lösung zum Einsatz („Calcimag“, Serumwerk, Bernburg), wobei die „Calcitat“-Dosis halbiert wurde. Bei 14,8 % der Festlieger wurde aufgrund des Verdachts auf traumatisch bedingtes Festliegen das NSAID Flunixin („Flunidol RP“, CP-Pharma, Burgdorf) eingesetzt. Bei Vorliegen einer klinischen Ketose erhielten 8,2 % der Festlieger ergänzend zur Ca-Infusion noch 500 ml einer 40 % Glukoselösung („Glucose-Lsg. 40 % ad us. vet.“, Braun, Melsungen). Des Weiteren bekamen 6,6 % der festliegenden Kühe eine antibiotische Therapie („Cobactan“, Intervet, Unterschleißheim).

171 (94,0 %) der Festlieger konnten geheilt werden, 11 Tiere (6,0 %) verendeten oder wurden euthanasiert.

4.3 Befunde labordiagnostischer Untersuchungen

4.3.1 Mineralstoffe und Metabolite

Das Verhalten der Ca-Konzentrationen zeigt Abb. 2. Entsprechend der durchgeführten Selektion haben die Festlieger gesamt signifikant niedrigere Ca-Konzentration als die Kontrollgruppe. Auch die normokalzämischen Festlieger zeigten signifikant niedrigere Konzentrationen als die Kontrollgruppe. Die normokalzämischen Festlieger hatten signifikant höhere Ca-Konzentrationen als die hypokalzämischen Festlieger. Die statistisch gesicherten Korrelationen der Ca-Konzentration mit den anderen Parametern lauten wie folgt:

Kontrolle: Protein 0,523; AP 0,677; FFS 0,522

Festlieger gesamt: AP 0,784

Festlieger mit Hypokalzämie: Pi 0,626; AP 0,819

Festlieger ohne Hypokalzämie: AP 0,741

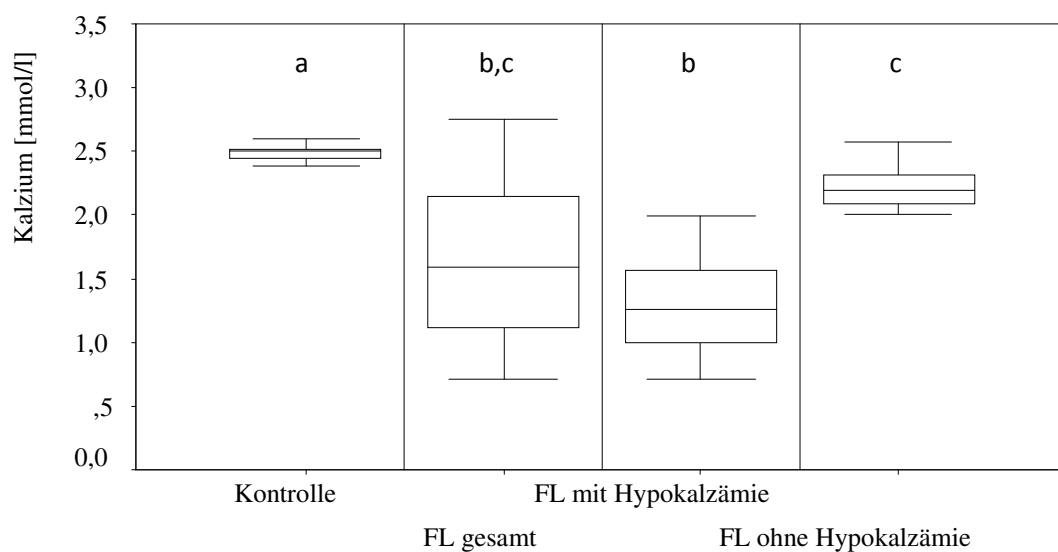


Abb. 2: Ca-Konzentrationen im Blutserum von 182 festliegenden Kühen vor der Erstbehandlung sowie 21 Kontrollkühen der Rasse FV

Tab. 7: Verteilung der Ca-Serumkonzentrationen in Bezug zum Referenzbereich von 182 festliegenden Kühen vor der Erstbehandlung sowie 21 Kontrollkühen der Rasse FV

		Kalzium			Gesamt
Gruppe		< 2,0 mmol/l	2,0 – 2,54 mmol/l	> 2,54 mmol/l	
Kontrolle	%	-	76,2	23,8	21
Festlieger ohne Hypo-Ca	%	-	95,7	4,3	47
Festlieger mit Hypo-Ca	%	100	-	-	135
Festlieger gesamt	%	74,2	24,7	1,1	182

Das Verhalten der Ca-Serumkonzentration zum Referenzbereich zeigt Tab. 7. Bei den Kontrolltieren hatten 16 Tiere (76,2 %) physiologische Kalziumkonzentrationen und fünf Tiere (23,8 %) hatten eine Hyperkalzämie. Bei den Festliegern gesamt hatten signifikant mehr Tiere eine Hypokalzämie als in der Kontrollgruppe. Die Tiere der Kontrollgruppe hatten signifikant öfter eine Hyperkalzämie als die Festlieger mit Normokalzämie. Die normokalzämischen Festlieger hatten signifikant öfter physiologische oder erhöhte Ca-Konzentrationen als die Festlieger mit Hypokalzämie.

Das Verhalten der Pi-Konzentrationen zeigt Abb. 3. Die Kontrollgruppe hatte signifikant höhere Pi-Konzentrationen als die Festlieger gesamt und die normokalzämischen Festlieger. Die normokalzämischen Festlieger hatten signifikant höhere Pi-Konzentrationen als die Festlieger mit Hypokalzämie. Die statistisch gesicherten Korrelationen der Pi-Konzentration zu den übrigen Parametern verhalten sich wie folgt:

Kontrollgruppe:	Kreatinin 0,446; Cholesterol 0,476; TNF- α -0,785; Alter 0,590
Festlieger gesamt:	TNF- α -0,896
Festlieger mit Hypokalzämie:	Mg -0,418; Ca 0,626; TNF- α -0,881
Festlieger ohne Hypokalzämie:	TNF- α -0,904; Alter 0,458

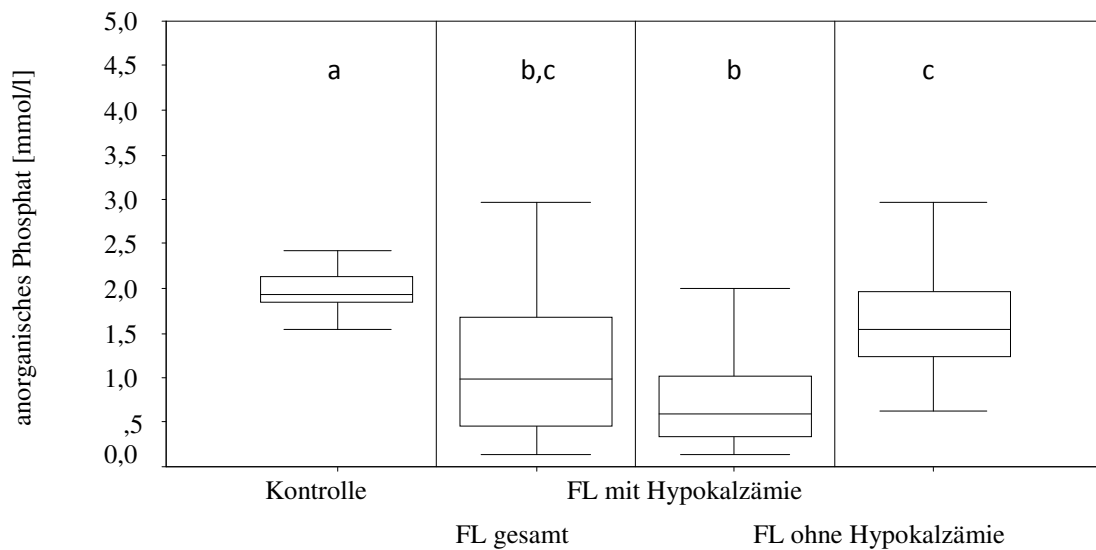


Abb. 3: Pi-Konzentrationen im Blutserum von 182 festliegenden Kühen vor der Erstbehandlung sowie 21 Kontrollkühen der Rasse FV

Tab. 8: Verteilung der Pi-Serumkonzentrationen in Bezug zum Referenzbereich von 182 festliegenden Kühen vor der Erstbehandlung sowie 21 Kontrollkühen der Rasse FV

Gruppe		anorgan. Phosphat			Gesamt
		< 1,26 mmol/l	1,26 - 2,13 mmol/l	> 2,13 mmol/l	
Kontrolle	%	-	71,4	28,6	21
Festlieger ohne Hypo-Ca	%	25,5	55,3	19,1	47
Festlieger mit Hypo-Ca	%	85,2	10,4	4,4	135
Festlieger gesamt	%	69,8	22,0	8,2	182

In der Kontrollgruppe hatten 15 Tiere (71,4 %) physiologische Pi-Konzentrationen und sechs Tiere (28,6 %) eine Hyperphosphatämie (Tab. 8).

Sowohl die Festlieger gesamt als auch die normokalzämischen Festlieger hatten signifikant häufiger eine Hypophosphatämie als die Kontrollgruppe.

Die Festlieger mit Hypokalzämie hatten signifikant öfter eine Hypophosphatämie als die normokalzämischen Festlieger.

Teilt man die festliegenden Kühe nach BOSTEDT (1973a) ein, so entsprachen 115 Festlieger (63,2 %) Typ I, 21 Kühe (11,5 %) Typ II, 20 Kühe (11,0 %) Typ III, 12 Kühe (6,6 %) Typ IV und 14 Kühe (7,7 %) Typ V.

Das Verhalten der Mg-Konzentrationen zeigt Abb. 4. Es bestehen zwei signifikante Unterschiede: die Kontrollgruppe hatte signifikant höhere Mg-Konzentrationen als die normokalzämischen Festlieger; und die hypokalzämischen Festlieger hatten ebenfalls signifikant höhere Mg-Konzentrationen als die normokalzämischen Festlieger. Die statistisch gesicherten Korrelationen der Mg-Konzentration zu den anderen Parametern lauten wie folgt:

Festlieger mit Hypokalzämie: $P_i -0,418$

Festlieger ohne Hypokalzämie: $TNF-\alpha$ 0,515; Alter 0,417

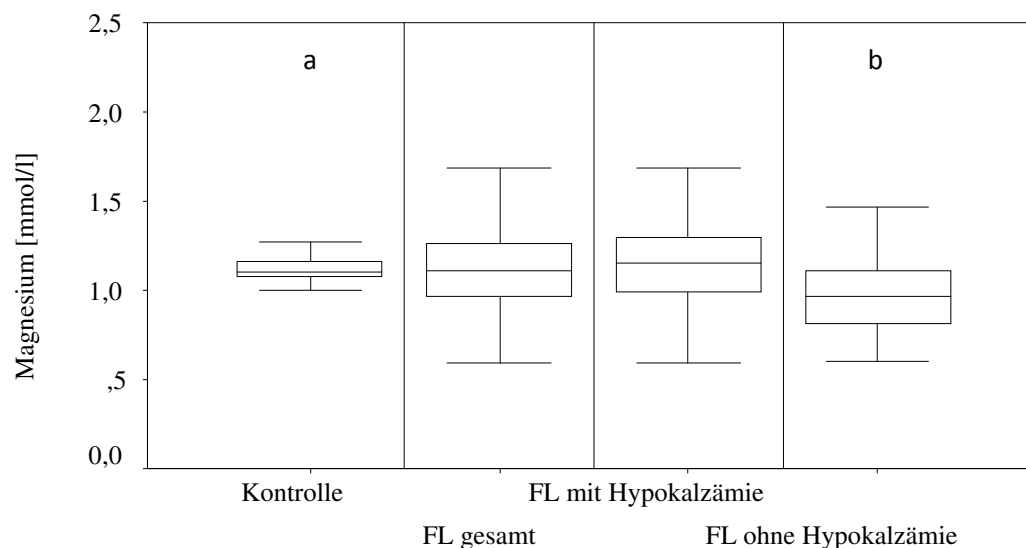


Abb. 4: Mg-Konzentration im Blutserum von 182 festliegende Kühen vor der Erstbehandlung sowie 21 Kontrollkühen der Rasse FV

Tab. 9: Verteilung der Mg-Serumkonzentrationen in Bezug zum Referenzbereich von 182 festliegenden Kühen vor der Erstbehandlung sowie 21 Kontrollkühen der Rasse FV

		Magnesium			Gesamt
Gruppe		< 0,9 mmol/l	0,9 - 1,32 mmol/l	> 1,32 mmol/l	
Kontrolle	%	-	100	-	21
Festlieger ohne Hypo-Ca	%	38,3	57,4	4,3	47
Festlieger mit Hypo-Ca	%	13,3	64,4	22,2	135
Festlieger gesamt	%	19,8	62,6	17,6	182

Alle Tiere der Kontrollgruppe zeigten physiologische Konzentrationen (Tab. 9). Bei den normokalzämischen Festliegern hatten signifikant mehr Tiere eine Hypomagnesämie als bei der Kontrollgruppe. Auch im Vergleich der Kontrolle gegen die Festlieger gesamt hatten die Festlieger signifikant öfter eine Hypomagnesämie. Bei den Festliegern mit Hypokalzämie lagen signifikant mehr Tiere über dem Referenzbereich als bei den normokalzämischen Festliegern.

Das Verhalten der FFS-Konzentration zeigt Abb.5. Die gesamten Festlieger sowie die Untergruppen hypokalzämisch und normokalzämisch hatten signifikant höhere FFS-Konzentration als die Kontrollgruppe. Die statistisch gesicherten Korrelationen der FFS-Konzentration zu den anderen Parametern verhalten sich wie folgt:

Kontrolle:	Protein 0,604; Bilirubin 0,564; Ca 0,522; Cholesterol -0,460; CK 0,768
Festlieger gesamt:	Bilirubin 0,458
Festlieger mit Hypokalzämie:	Bilirubin 0,526; BHB 0,508
Festlieger ohne Hypokalzämie:	Bilirubin 0,425; Cholesterol -0,460

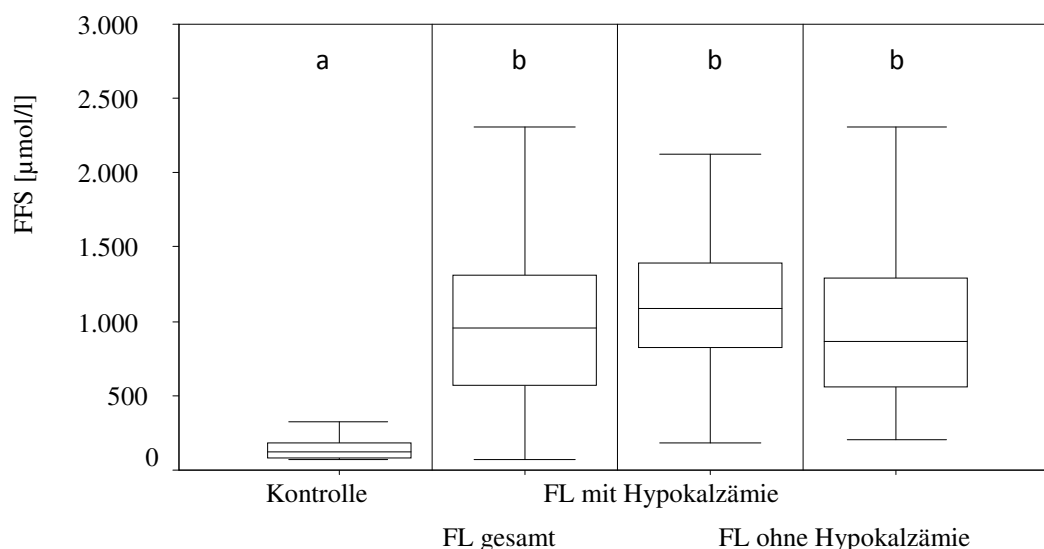


Abb. 5: FFS-Konzentrationen im Blutserum von 182 festliegenden Kühen vor der Erstbehandlung sowie 21 Kontrollkühen der Rasse FV

Tab. 10: Verteilung der FFS-Serumkonzentrationen in Bezug zum Referenzbereich von 182 festliegenden Kühen vor der Erstbehandlung sowie 21 Kontrollkühen der Rasse FV

		FFS			
Gruppe			$\leq 620 \mu\text{mol/l}$	$> 620 \mu\text{mol/l}$	Gesamt
Kontrolle	%	0	100	0	21
Festlieger ohne Hypo-Ca	%	0	29,8	70,2	47
Festlieger mit Hypo-Ca	%	0	17,0	83,0	135
Festlieger gesamt	%	0	20,3	79,7	182

Bei der Bestimmung der Konzentration der FFS hatten alle Tiere der Kontrollgruppe physiologische Konzentrationen (Tab. 10). Die gesamten Festlieger hatten signifikant häufiger erhöhte FFS-Konzentrationen als die Tiere der Kontrollgruppe. Die normokalzämischen Festlieger hatten ebenfalls signifikant öfter erhöhte FFS-Konzentration im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Die Festlieger mit einer Hypokalzämie hatten mit einer statistischen Sicherheit von $p=0,061$ häufiger FFS-Konzentrationen über der physiologischen Bereich als die normokalzämischen Festlieger.

Das Verhalten der Harnstoffkonzentration zeigt Abb. 6. Die Festlieger gesamt hatten signifikant höhere Harnstoffkonzentrationen als die die Kühe Kontrolle. Auch die normokalzämischen Festlieger erreichten signifikant höhere Harnstoffkonzentration als die Kontrollgruppe. Die statistisch gesicherten Korrelationen der Harnstoff-Konzentration zu den anderen Parametern verhalten sich wie folgt:

Festlieger gesamt: Bilirubin 0,492; Kreatinin 0,601; GGT 0,426; GLDH 0,425

Festlieger ohne Hypokalzämie: Bilirubin 0,628; Kreatinin 0,783; Glukose 0,589; ASAT 0,461; GGT 0,626; GLDH 0,614

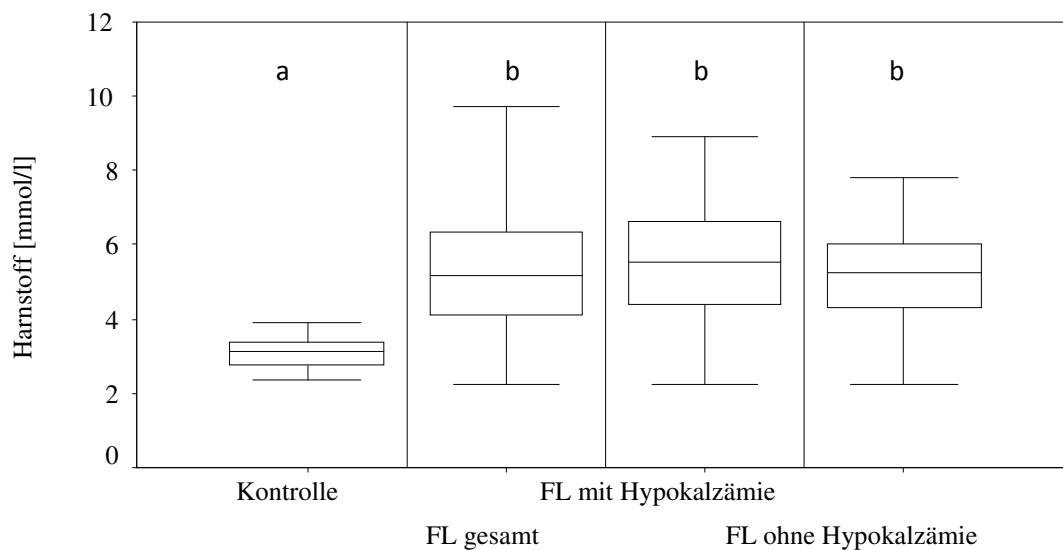


Abb. 6: Harnstoff-Konzentrationen im Blutserum von 182 festliegenden Kühen vor der Erstbehandlung sowie 21 Kontrollkühen der Rasse FV

Tab. 11: Verteilung der Harnstoff-Serumkonzentrationen in Bezug zum Referenzbereich von 182 festliegenden Kühen vor der Erstbehandlung sowie 21 Kontrollkühen der Rasse

		Harnstoff			Gesamt
Gruppe		< 2,0 mmol/l	2,0 - 6,8 mmol/l	> 6,8 mmol/l	
Kontrolle	%	0	100	0	21
Festlieger ohne Hypo-Ca	%	0	85,1	14,9	47
Festlieger mit Hypo-Ca	%	0	78,5	21,5	135
Festlieger gesamt	%	0	80,2	19,8	182

Alle Tiere der Kontrollgruppe hatten physiologische Harnstoffkonzentration. Die Festlieger gesamt hatten signifikant mehr Tiere mit erhöhten Harnstoffkonzentrationen als die Kontrollgruppe (Tab. 11). Die normokalzämischen Festlieger hatten mit einer statistischen Sicherheit von $p = 0,062$ mehr Tiere mit erhöhten Harnstoffkonzentrationen als die Kontrollgruppe.

Das Verhalten der AP-Aktivitäten zeigt Abb. 7. Die Tiere der Gruppe Festlieger gesamt und die normokalzämischen Festlieger hatten signifikant niedrigere AP-Aktivitäten als die Kühe der Kontrollgruppe. Die statistisch gesicherten Korrelationen der AP-Aktivität zu den übrigen Parametern verhalten sich wie folgt:

Kontrollgruppe: Protein 0,569; Ca 0,677

Festlieger gesamt: Ca 0,784

Festlieger ohne Hypokalzämie: Glukose 0,400; Kreatinin 0,432; GGT 0,434; GLDH 0,460; Ca 0,741

Festlieger mit Hypokalzämie: Ca 0,819

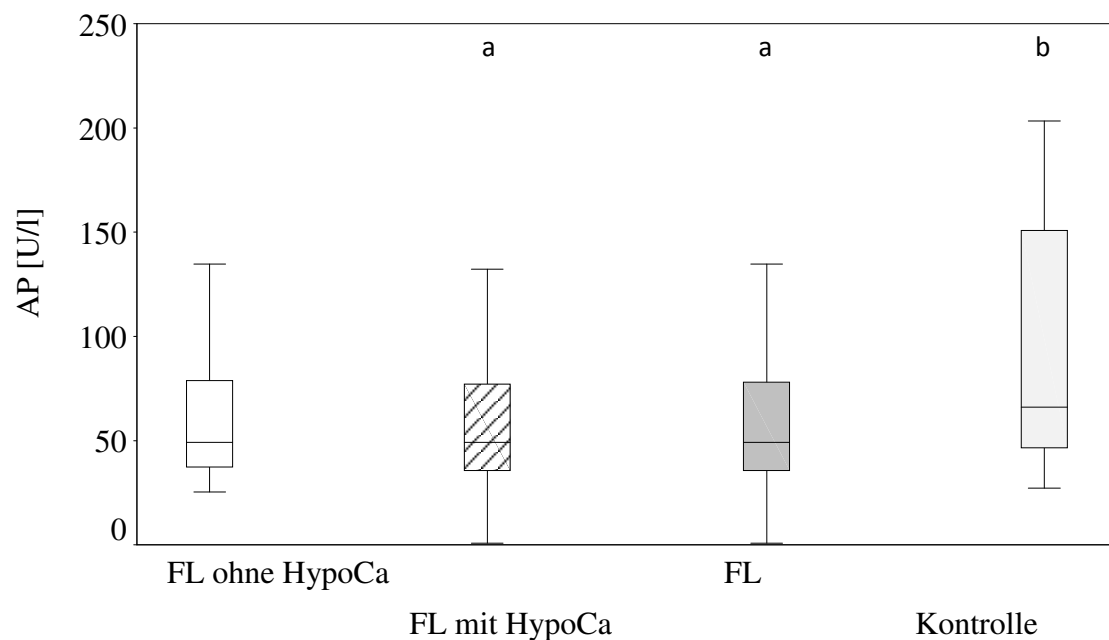


Abb. 7: AP-Aktivitäten im Blutserum von 182 festliegenden Kühen vor der Erstbehandlung sowie 21 Kontrollkühen der Rasse FV

Tab. 12: Verteilung der AP-Serumaktivitäten in Bezug zum Referenzbereich von 182 festliegenden Kühen vor der Erstbehandlung sowie 21 Kontrollkühen der Rasse FV

		AP			Gesamt
Gruppe		< 40 U/l	40 – 120 U/l	>120 U/l	
Kontrolle	%	23,8	47,6	28,6	21
Festlieger ohne Hypo-Ca	%	34,0	53,2	12,8	47
Festlieger mit Hypo-Ca	%	33,3	56,3	10,1	135
Festlieger gesamt	%	33,5	53,8	12,7	182

Bezüglich der Referenzwertlage befanden sich in der Kontrollgruppe signifikant mehr Tiere über dem Referenzbereich als bei den Festliegern gesamt; sonst ergaben sich keine signifikanten Unterschiede (Tab. 12).

Tab. 13: Na-, K- und Cl- sowie Protein- und Albumin- und Kreatinin-Konzentrationen im Blutserum von 182 festliegenden Kühen vor der Erstbehandlung sowie bei 21 Kontrollkühen der Rasse FV (Median, 1.-3. Quartil)

	Gruppe	Na (mmol/l)	K (mmol/l)	Cl (mmol/l)	Protein (g/l)	Albumin (g/l)	Kreatinin (µmol/l)
1	Kontrolle n=21	147 146-148,5	4,2 3,95-4,4	103,1 103,6-104,6	78,0 74,8-79,3	42 41-43,3	124 116,6-140
2	Festlieger gesamt n=182	147 145-150	4,3 3,9-4,9	105,5 103,6-108,6	76,9 72-83,2	39,4 37,6-41,2	137 121,8-140
3	Festlieger ohne Hypokalzämie n= 47	148 145-150	4,7 4,1-5,4	105,9 102,9-109,3	77,7 71,3-83,2	38,3 34,3-40,9	142 119-168
4	Festlieger mit Hypokalzämie n=135	147 144-149	4,3 3,9-4,8	105,5 103,8-108,2	76,6 72,0-83,2	39,5 38,2-41,4	137 122-156
	p < 0,05	ns	1:3	1: 2, 3, 4	ns	1: 2, 3,4; 3:4	1:2, 3, 4

Tab. 13 zeigt die Serumkonzentrationen von Na, K, Cl, Protein, Albumin und Kreatinin.

Bei den Na-Konzentrationen gab es keinerlei signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. Die statistisch gesicherten Korrelationen der Na-Konzentration zu den Übrigen Parametern verhalten sich wie folgt:

Kontrollgruppe:	K -0,545; Cl 0,724
Festlieger gesamt:	Cl 0,710
Festlieger mit Hypokalzämie:	Cl 0,609
Festlieger ohne Hypokalzämie:	Albumin 0,425; K 0,499; Cl 0,879; Glukose -0,463; GGT -0,456; GLDH -0,458

Bei den K-Konzentrationen ergab sich dahingehend ein statistischer Unterschied, dass die normokalzämischen Festlieger signifikant höhere Konzentrationen aufwiesen als die Kontrollgruppe. Sonst ergaben sich keine signifikanten Differenzen. Die statistisch gesicherten Korrelationen der K-Konzentration zu den übrigen Parametern verhalten sich wie folgt:

Kontrollgruppe:	Na -0,545; Cl -0,544
Festlieger gesamt:	Glukose -0,426
Festlieger ohne Hypokalzämie:	Albumin 0,430; Na 0,499; Cl 0,480; Glukose -0,531

Bei den Cl-Konzentrationen hatten sowohl die gesamten Festlieger als auch die beiden Untergruppen signifikant höhere Konzentrationen als die Kontrollgruppe. Die statistisch gesicherten Korrelationen der Cl-Konzentration zu den übrigen Parametern verhalten sich wie folgt:

Kontrollgruppe:	K -0,544; Na 0,724; Hp -0,510
Festlieger gesamt:	Na 0,710
Festlieger mit Hypokalzämie:	Na 0,609
Festlieger ohne Hypokalzämie:	Albumin 0,495; Na 0,879; K 0,480; Glukose -0,446; GGT -0,486; GLDH -0,476; BCS 0,457

Für die Serumkonzentration von Protein ergaben sich keine statistisch gesicherte Unterschiede. Die statistisch gesicherten Korrelationen der Protein-Konzentration zu den übrigen Parametern verhalten sich wie folgt:

Kontrollgruppe:	Bilirubin 0,447; Ca 0,523; AP 0,569; FFS 0,604
-----------------	--

Bei den Konzentrationen von Albumin hatte die Kontrollgruppe signifikant höhere Konzentrationen als die drei Festliegergruppen. Ebenso hatten die hypokalzämischen Festlieger statistisch gesichert höhere Konzentrationen als die normokalzämischen Festlieger. Die statistisch gesicherten Korrelationen der Albumin-Konzentration zu den übrigen Parametern verhalten sich wie folgt:

Festlieger ohne Hypokalzämie: Bilirubin -0,462; Na 0,425; K 0,430; Cl 0,495; Kreatinin -0,416; Cholesterol 0,440; BCS 0,406

Bei der Serumkonzentration des Kreatinin hatten alle Festliegergruppen signifikant erhöhte Konzentrationen gegenüber der Kontrollgruppe. Die statistisch gesicherten Korrelationen der Kreatinin-Konzentration zu den übrigen Parametern verhalten sich wie folgt:

Kontrollgruppe: TNF- α -0,533; Pi 0,446; Cholesterol -0,522; BCS 0,632

Festlieger gesamt: Bilirubin 0,622; Harnstoff 0,601; ASAT 0,451; GGT 0,822; GLDH 0,843

Festlieger ohne Hypokalzämie: Albumin -0,416; Bilirubin 0,776; Harnstoff 0,783; Glukose 0,710; AP 0,432; ASAT 0,525; GLDH 0,911; GGT 0,925

Tab. 14: Verteilung (%) der Kreatinin-, Na-, K- und Cl- sowie Protein- und Albumin-Konzentrationen im Blutserum in Bezug zum Referenzbereich von 182 festliegenden Kühen vor der Erstbehandlung sowie bei 21 Kontrollkühen der Rasse FV

	Kreatinin (µmol/l)	n	< 55	55-150	> 150
1	Kontrolle	21	0	81,1	19,0
2	Festlieger gesamt	182	0	71,4	28,6
3	Festlieger ohne Hypokalzämie	47	0	70,2	29,8
4	Festlieger mit Hypokalzämie	135	0	71,9	28,1
	p < 0,05				1:2, 3, 4
	Na (mmol/l)	n	< 135	135 - 157	> 157
1	Kontrolle	21	0	100	0
2	Festlieger gesamt	182	0,5	96,7	2,7
3	Festlieger ohne Hypokalzämie	47	2,1	93,6	4,3
4	Festlieger mit Hypokalzämie	135	0	97,8	2,2
	p < 0,05				ns
	K (mmol/l)	n	< 3,9	3,9 – 5,2	> 5,2
1	Kontrolle	21	14,3	85,7	0
2	Festlieger gesamt	182	19,8	62,6	17,6
3	Festlieger ohne Hypokalzämie	47	17,0	57,4	25,5
4	Festlieger mit Hypokalzämie	135	20,7	64,4	14,8
	p < 0,05				ns
	Cl (mmol/l)	n	< 95	55 - 110	> 110
1	Kontrolle	21	0	100	0
2	Festlieger gesamt	182	1,6	81,9	16,5
3	Festlieger ohne Hypokalzämie	47	0,7	76,6	19,1
4	Festlieger mit Hypokalzämie	135	4,3	83,7	15,6
	p < 0,05				ns
	Protein (g/l)	n	< 68	68 - 82	> 82
1	Kontrolle	21	0	85,7	14,3
2	Festlieger gesamt	182	10,4	62,6	26,9
3	Festlieger ohne Hypokalzämie	47	12,8	61,7	25,5
4	Festlieger mit Hypokalzämie	135	9,6	63,0	27,4
	p < 0,05				ns
	Albumin (g/l)	n	< 30	30 - 39	> 39
1	Kontrolle	21	0	4,8	95,2
2	Festlieger gesamt	182	2,7	40,7	56,6
3	Festlieger ohne Hypokalzämie	47	8,5	51,1	40,4
4	Festlieger mit Hypokalzämie	135	0,7	37,0	62,2
	p < 0,05				1:2, 3/ 3:4

Tab. 14 zeigt die Verteilung der Serumkonzentration im Bezug zum Referenzbereich von Natrium, K, Chlorid, Protein, Albumin und Kreatinin.

Bei den Natriumkonzentrationen ergaben sich keine signifikanten Differenzen bezüglich der Referenzwertlage.

Selbiges gilt für die Serumkonzentrationen von K.

Auch bei den Chloridkonzentrationen konnten keine statistischen Unterschiede festgestellt werden.

Bei den Serumkonzentrationen von Protein ergaben sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede.

Bei den Albuminkonzentrationen fiel auf, dass 95,2 % der Kontrollkühe oberhalb des Referenzwerts lagen. Dadurch ergibt sich auch der signifikante Unterschied zu den gesamten Festliegern und den normokalzämischen Festliegern. Ebenso hatten die Festlieger mit Hypokalzämie signifikant öfter eine Hyperalbuminämie als die normokalzämischen Festlieger.

Bei den Kreatininkonzentrationen hatten alle Festliegergruppen signifikant öfter erhöhte Konzentrationen als die Kühe der Kontrollgruppe.

Tab. 15: Bilirubin-, BHB-, Glukose- und Cholesterol-Konzentrationen sowie GGT- und GLDH-Aktivitäten im Blutserum vor der Erstbehandlung von 182 festliegenden Kühen sowie bei 21 Kontrollkühen der Rasse FV (Median, 1.-3. Quartil)

	Gruppe	Bilirubin ($\mu\text{mol/l}$)	BHB (mmol/l)	Glukose (mmol/l)	Cholesterol (mmol/l)	GGT (U/l)	GLDH (U/l)
1	Kontrolle n=21	3,5 2,8-4,35	0,91 0,80-1,12	3,01 2,61-3,11	3,93 3,38-4,69	27,2 23,85- 33,55	10,7 9,05-13,9
2	Festlieger gesamt n=182	8,6 5,1-13,8	0,83 0,59-1,12	3,12 2,17-4,14	1,6 1,32-1,90	23,85 19,8- 28,25	9,65 7,10-14,9
3	Festlieger ohne Hypokalzämie n= 47	8,1 4,6-13,4	0,74 0,46-1,12	2,82 1,95-3,78	1,77 1,23-2,05	26,6 19,2-29,8	11,4 8,1-22,6
4	Festlieger mit Hypokalzämie n=135	8,7 5,6-14,1	0,88 0,61-1,12	3,17 2,34-4,31	1,57 1,35-1,86	23,6 19,8-27,9	9,3 6,8-13,3
	p < 0,05	1:2, 3, 4	1:3	ns	1:2, 3, 4	ns	3:4

Tab. 15 zeigt die Serumkonzentration von Bilirubin, BHB, Glukose und Cholesterol sowie die Serumaktivität von GGT und GLDH.

Bei den Bilirubinkonzentrationen hatten alle drei Festliegergruppen signifikant höhere Konzentrationen als die Kontrollgruppe, wobei mit einem Median von 8,7 $\mu\text{mol/l}$ bei den hypokalzämischen Festliegern die höchste Konzentration erreicht wurde. Die statistisch gesicherten Korrelationen der Bilirubin-Konzentration zu den übrigen Parametern verhalten sich wie folgt:

Kontrollgruppe:	Protein 0,447; FFS 0,564
Festlieger gesamt:	Harnstoff 0,492; Kreatinin 0,622
Festlieger mit Hypokalzämie:	FFS 0,526
Festlieger ohne Hypokalzämie:	Albumin -0,462; Harnstoff 0,628; Kreatinin 0,776; Glukose 0,641

Beim BHB ergab sich eine signifikante Differenz zwischen den Kontrolltieren und den normokalzämischen Festliegern, die mit einem Median von 0,74 mmol/l die niedrigste Konzentration unter den Festliegern erreichten. Die statistisch gesicherten Korrelationen der BHB-Konzentration zu den übrigen Parametern verhalten sich wie folgt:

Kontrollgruppe:	Glukose -0,446; CK 0,563
Festlieger mit Hypokalzämie:	FFS 0,508

Bei den Serumkonzentrationen der Glukose ergaben sich keine signifikanten Resultate. Die statistisch gesicherten Korrelationen der Glukose-Konzentration zu den übrigen Parametern verhalten sich wie folgt:

Kontrollgruppe:	TNF- α -0,480; BHB -0,446; ASAT -0,416; GLDH -0,475
Festlieger ohne Hypokalzämie:	Bilirubin 0,641; Na -0,463; K -0,531

Bei den Cholesterolkonzentrationen im Serum hatten alle drei Festliegergruppen signifikant niedrigere Konzentrationen als die Kontrolltiere, wobei die hypokalzämischen Festlieger mit einem Median von 1,57 mmol/l die niedrigste Konzentration aufwiesen. Die statistisch gesicherten Korrelationen der Cholesterol-Konzentration zu den übrigen Parametern verhalten sich wie folgt:

Kontrollgruppe:	Pi -0,476; Kreatinin -0,577; FFS -0,460; BCS -0,653
Festlieger ohne Hypokalzämie:	Albumin 0,440; FFS -0,460

Bei den Aktivitäten der GGT ergaben sich keine statistisch zu sichernde Differenzen. Die statistisch gesicherten Korrelationen der GGT-Aktivität zu den übrigen Parametern verhalten sich wie folgt:

Festlieger gesamt:	Bilirubin 0,550; Harnstoff 0,426; Kreatinin 0,822; ASAT 0,402; GLDH 0,932
Festlieger ohne Hypokalzämie:	Bilirubin 0,788; Na -0,456; Cl -0,486; Harnstoff 0,626; Kreatinin 0,925; Glukose 0,734; AP 0,434; ASAT 0,519; GLDH 0,983

Bezüglich der Aktivitäten der GLDH hatten die normokalzämischen Festlieger signifikant höhere Aktivitäten als die hypokalzämischen Festlieger. Weitere signifikante Ergebnisse ergaben sich nicht. Die statistisch gesicherten Korrelationen der GLDH-Aktivität zu den übrigen Parametern verhalten sich wie folgt:

Kontrollgruppe:	TEAC 0,448; TNF- α 0,492; Glukose -0,475;
Festlieger gesamt:	Bilirubin 0,592; Harnstoff 0,445; Kreatinin 0,843; Glukose 0,419; ASAT 0,419; GGT 0,932
Festlieger ohne Hypokalzämie:	Bilirubin 0,781; Na -0,458; Cl -0,476; Harnstoff 0,614; Kreatinin 0,911; Glukose 0,760; AP 0,460; ASAT 0,501; GGT 0,983

Tab. 16: Verteilung (%) der Harnstoff-, Kreatinin-, FFS-, Bilirubin-, BHB- und Glukose-Konzentrationen im Blutserum in Bezug zum Referenzbereich von 182 festliegenden Kühen vor der Erstbehandlung sowie bei 21 Kontrollkühen der Rasse FV

	Bilirubin (µmol/l)	n	≤ 5,3	> 5,3	
1	Kontrolle	21	95,2	4,8	-
2	Festlieger gesamt	182	26,4	73,6	-
3	Festlieger ohne Hypokalzämie	47	34	66	-
4	Festlieger mit Hypokalzämie	135	23,7	76,3	-
	p < 0,05			1: 2, 3, 4	
	BHB (mmol/l)	n	≤ 6,2	> 6,2	
1	Kontrolle	21	0	100	-
2	Festlieger gesamt	182	29,1	70,9	-
3	Festlieger ohne Hypokalzämie	47	36,2	63,8	-
4	Festlieger mit Hypokalzämie	135	26,7	73,3	-
	p < 0,05		1:2, 3		
	Glukose (mmol/l)	n	< 2,2	2,2-3,3	> 3,3
1	Kontrolle	21	4,8	76,2	19
2	Festlieger gesamt	182	4,9	24,2	70,9
3	Festlieger ohne Hypokalzämie	47	8,5	27,7	63,8
4	Festlieger mit Hypokalzämie	135	3,7	23,0	73,3
	p < 0,05		1:3		1:4
	Cholesterol (mmol/l)	n	< 2,0	2,0 ≤	
1	Kontrolle	21	0	100,0	-
2	Festlieger gesamt	182	39,6	60,4	-
3	Festlieger ohne Hypokalzämie	47	38,3	61,7	-
4	Festlieger mit Hypokalzämie	135	40,0	60,0	-
	p < 0,05		1:2, 3, 4		
	GGT (U/l)	n		≤ 50	50 <
1	Kontrolle	21	-	95,2	4,8
2	Festlieger gesamt	182	-	98,4	1,6
3	Festlieger ohne Hypokalzämie	47	-	97,9	2,1
4	Festlieger mit Hypokalzämie	135	-	98,5	1,5
	p < 0,05				ns
	GLDH (U/l)	n		≤ 30	30 <
1	Kontrolle	21	-	100,0	0
2	Festlieger gesamt	182	-	94,4	5,6
3	Festlieger ohne Hypokalzämie	47	-	91,1	8,9
4	Festlieger mit Hypokalzämie	135	-	95,5	4,5
	p < 0,05				1:3/ 3:4

Tab. 16 zeigt die Serumkonzentrationen von Bilirubin, BHB, Glukose und Cholesterol sowie die Serumaktivitäten von GGT und GLDH.

Bei der Serumkonzentration des Bilirubin hatten in der Kontrollgruppe 95,2 % der Kühe physiologische Konzentrationen, die restlichen 4,8 % wiesen eine Hyperbilirubinämie auf. In den Festliegergruppen hatten zwischen 66,0 % und 76,3 % der Kühe erhöhte Konzentrationen, wodurch sich eine signifikante Differenz zwischen der Kontrolle und den drei Festliegergruppen ergab.

Bei der Bestimmung des BHB fällt auf, dass alle Kühe der Kontrollgruppe über dem physiologischen Referenzbereich lagen. Bei den Festliegern gesamt waren es 70,9 %, bei den normokalzämischen Festliegern 63,9 % und bei den hypokalzämischen Festliegern 73,3 %. Damit ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen der Kontrollgruppe und den gesamten Festliegern und den normokalzämischen Festliegern.

Bezüglich der Serumkonzentrationen der Glukose hatten 76,2 % der Kontrolltiere physiologische Konzentrationen, 4,8 % hatten eine Hypoglykämie und 19,0 % lagen über der Referenz. Die normokalzämischen Festlieger hatten mit 8,5 % signifikant mehr hypoglykämische Kühe als die Kontrollgruppe. Und mit 73,3 % hatten die hypokalzämischen Festlieger signifikant mehr Kühe über dem Referenzbereich als die Kontrollgruppe.

Bei der Bestimmung der Cholesterolkonzentrationen hatten alle Kühe der Festliegergruppe physiologische Ergebnisse. Die drei Festliegergruppen hatten signifikant mehr Kühe mit reduzierten Cholesterolkonzentrationen als die Kontrollgruppe; bei den gesamten Festliegern waren es 39,6 %, bei den normokalzämischen Festliegern 38,3 % und bei den hypokalzämischen Festliegern 40,0 %.

Bezüglich der Aktivitäten der GGT hatten in der Kontrollgruppe 95,2 % der Kühe physiologische Aktivitäten und 4,8 % der Kontrolltiere lagen darüber. Auch in den Festliegergruppen lagen lediglich zwischen 1,5 und 2,1 % der Tiere über dem Referenzwert. Damit ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

Bei der Untersuchung der GLDH-Aktivitäten lagen die Kühe der Kontrollgruppe alle unter der physiologischen Obergrenze. Bei den gesamten Festliegern hatten 5,6 % der Kühe erhöhte Aktivitäten, bei den normokalzämischen Festliegern 8,9 % und bei den hypokalzämischen Festliegern 4,5 %. Dadurch ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen der Kontrollgruppe und den normokalzämischen Festliegern sowie zwischen den normokalzämischen Festliegern und den hypokalzämischen Festliegern.

4.3.2 Entzündungsmarker

Das Verhalten der TNF- α -Konzentration zeigt Abb. 8. Bei den TNF- α -Konzentrationen gab es zwischen den Gruppen signifikante Unterschiede: Die hypokalzämischen Festlieger haben höhere Konzentrationen als die Kontrollgruppe. Ein TNF- α -Nachweis gelang bei den Kontrollkühen bei 66,7%, bei den Festliegern mit Hypokalzämie zu 65,4%, bei Festliegern ohne Hypokalzämie zu 72,0% und bei Festliegern mit Mastitis bei 60,0%. Signifikant häufiger war der TNF- α -Nachweis mit 84,2% bei Festliegern mit Ret.sec. positiv. Die statistisch gesicherten Korrelationen von TNF- α und den anderen Parametern verhalten sich wie folgt.

Kontrollgruppe:	Pi -0,785; Kreatinin -0,533; Glukose -0,480; GLDH 0,492
Festlieger gesamt:	Pi -0,896
Festlieger ohne Hypokalzämie:	Mg 0,515; Pi -0,904
Festlieger mit Hypokalzämie:	Pi -0,881

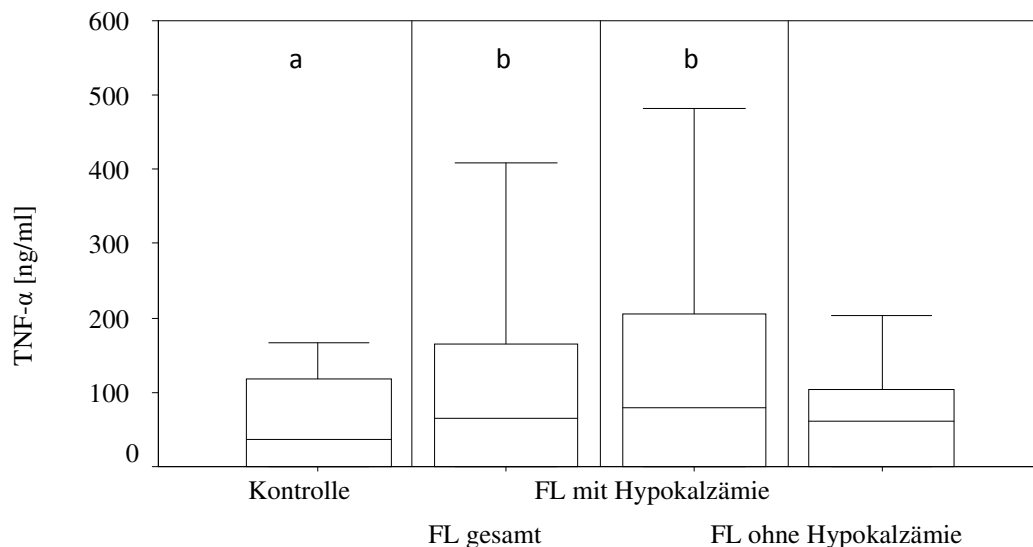


Abb. 8: TNF- α -Konzentrationen im Blutserum von 182 festliegenden Kühen vor der Erstbehandlung sowie 21 Kontrollkühen der Rasse FV

Teilt man die Festlieger in „hypophosphatämisch“ und „nicht hypophosphatämisch“ ein, so zeigten die Tiere mit der Hypophosphatämie signifikant höhere TNF- α Konzentrationen als die Tiere ohne Hypophosphatämie. Die signifikante Korrelation hierfür beträgt:

Normophosphatämische Festlieger: -0,724

Hypophosphatämische Festlieger: -0,932

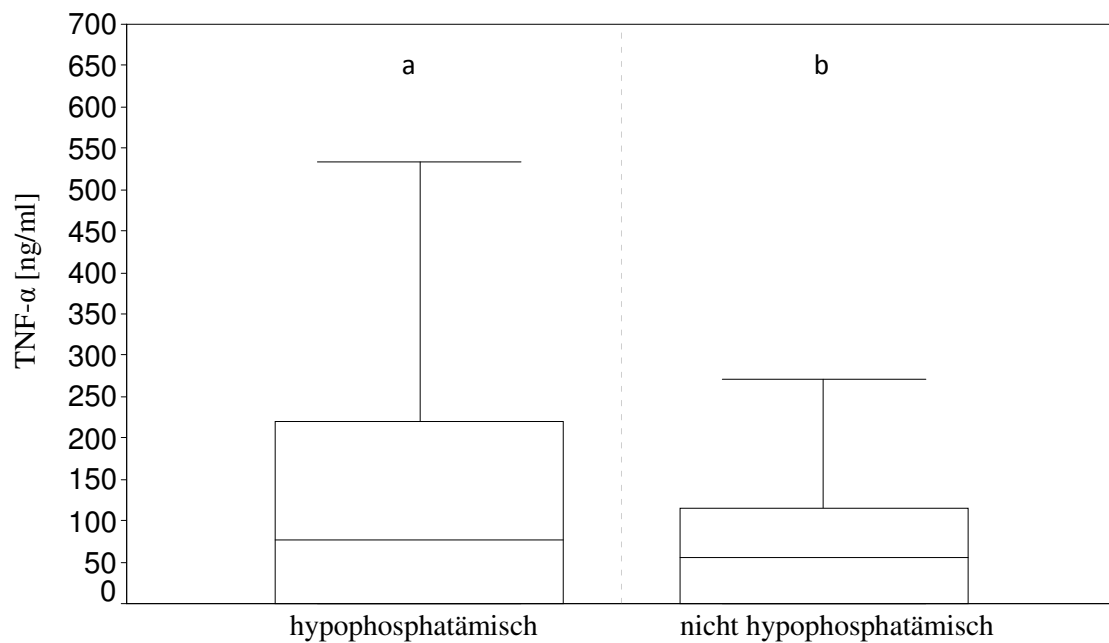


Abb. 9: TNF- α -Konzentrationen in Relation zur Pi-Konzentration im Blutserum von 182 festliegenden Kühen der Rasse FV vor der Erstbehandlung

Das Verhalten der Hp-Konzentration zeigt Abb. 10. Alle drei Festliegergruppen hatten gegenüber der Kontrollgruppe signifikant höhere Serumkonzentrationen vorzuweisen. Wobei die höchsten Konzentrationen von den normokalzämischen Festliegern erreicht wurden. Die statistisch gesicherten Korrelationen der Hp-Konzentration zu den anderen Parametern verhalten sich wie folgt:

Kontrollgruppe: Protein 0,512; Chlorid -0,510

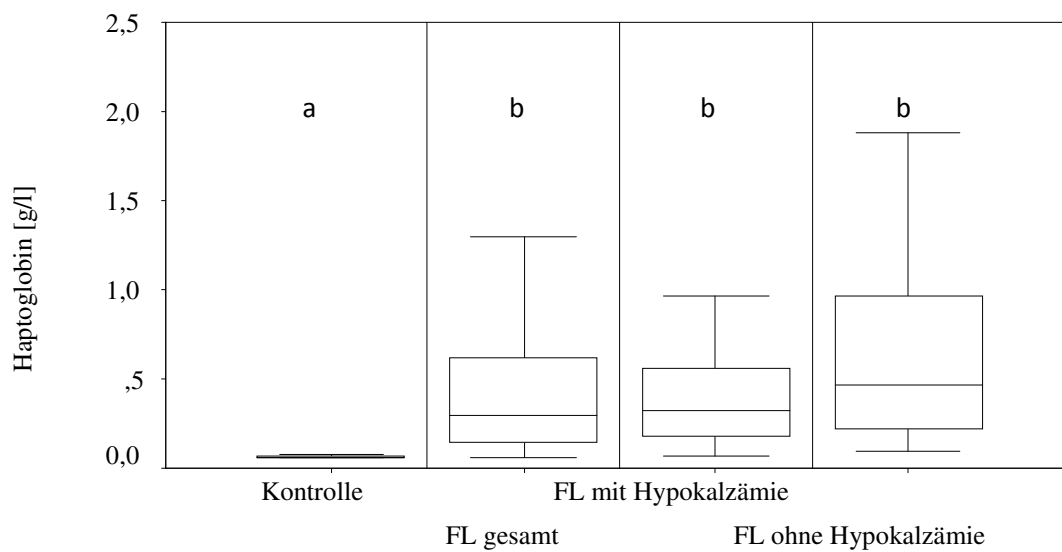


Abb. 10: Hp-Konzentrationen im Blutserum von 182 festliegenden Kühen vor der Erstbehandlung sowie 21 Kontrollkühen der Rasse FV

Das Verhalten der TEAC-Konzentration zeigt Abb.11. Die gesamten Festlieger hatten signifikant niedrigere TEAC Konzentrationen als die Kontrolltiere. Die normokalzämischen Festlieger hatten ebenfalls signifikant niedrigere TEAC-Konzentrationen als die Kontrollgruppe. Die statistisch gesicherten Korrelationen der TEAC-Konzentration zu den anderen Parametern verhalten sich wie folgt:

Kontrolle: GLDH 0,44

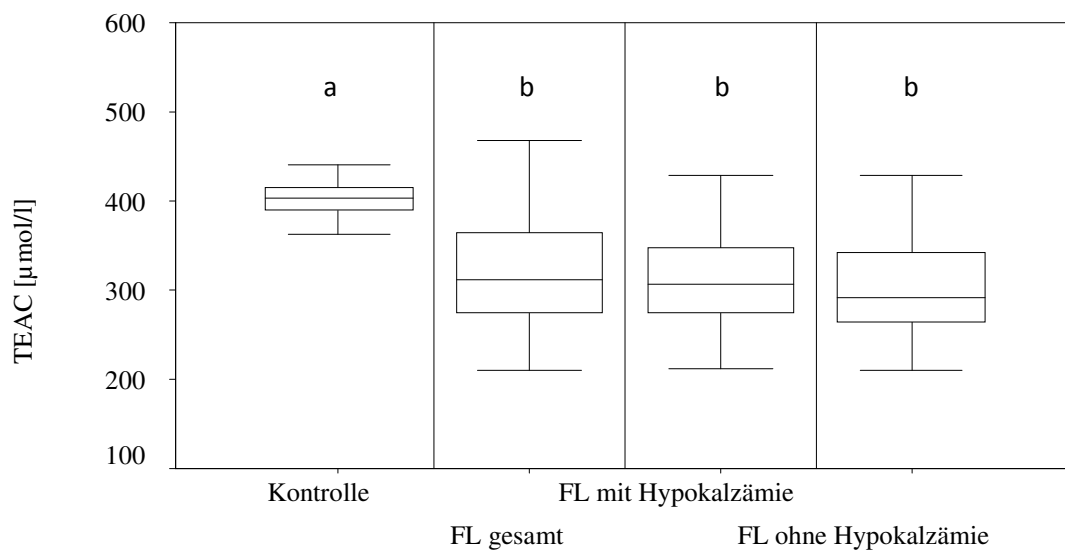


Abb. 11: TEAC-Konzentrationen im Blutserum von 182 festliegenden Kühen vor der Erstbehandlung sowie 21 Kontrollkühen der Rasse FV

Das Verhalten der ASAT-Aktivitäten zeigt Abb. 12. Sowohl die gesamten Festlieger wie auch die Untergruppen hatten signifikant höhere Aktivitäten als die Kontrollgruppe und die normokalzämischen Festlieger hatten ebenfalls statistisch gesichert höhere Aktivitäten der ASAT als die hypokalzämischen Festlieger. Die statistisch gesicherten Korrelationen der ASAT-Aktivität zu den anderen Parametern verhalten sich wie folgt:

Kontrolle:	Glukose -0,616
Festlieger gesamt:	Bilirubin 0,540; Kreatinin 0,451; GGT 0,401; GLDH 0,419; CK 0,799
Festlieger mit Hypokalzämie:	CK 0,742
Festlieger ohne Hypokalzämie:	Bilirubin 0,663; Harnstoff 0,461; Kreatinin 0,525; Glukose 0,420; GGT 0,519; GLDH 0,501; CK 0,836

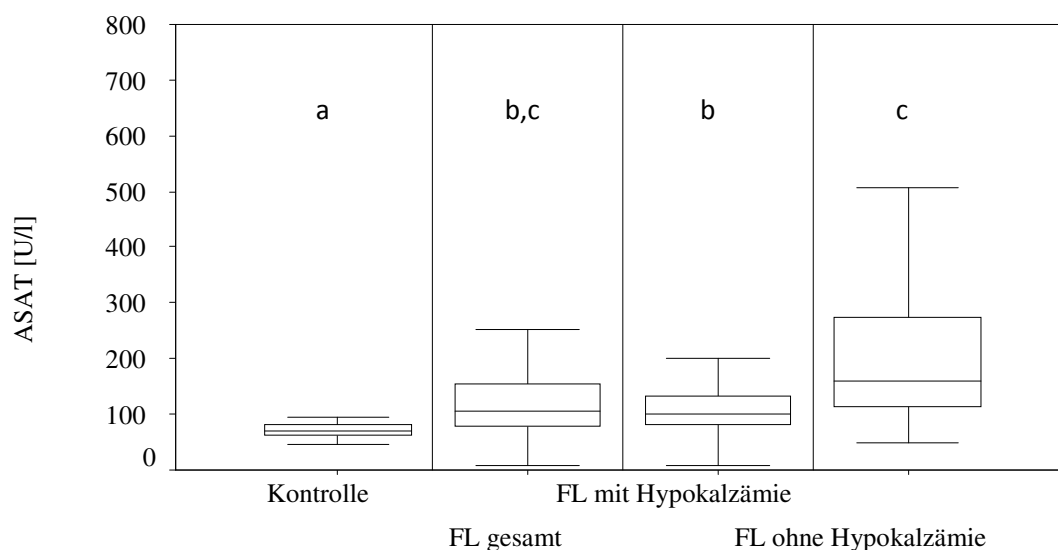


Abb. 12: ASAT-Aktivitäten im Blutserum von 182 festliegenden Kühen vor der Erstbehandlung sowie 21 Kontrollkühen der Rasse FV

Tab. 17: Verteilung der ASAT-Serumaktivitäten in Bezug zum Referenzbereich von 182 festliegenden Kühen vor der Erstbehandlung sowie 21 Kontrollkühen der Rasse FV

		ASAT		
Gruppe		$\leq 80 \text{ U/l}$	$> 80 \text{ U/l}$	Gesamt
Kontrolle	%	71,4	28,6	21
Festlieger ohne Hypo-Ca	%	14,0	86,0	47
Festlieger mit Hypo-Ca	%	24,2	75,8	135
Festlieger gesamt	%	21,7	78,3	182

In der Kontrollgruppe hatten 15 Tiere (71, 4%) physiologische Aktivitäten und sechs Tiere (28, 6%) zeigen gesteigerte Aktivitäten (Tab. 17).

Die gesamten Festlieger hatten signifikant mehr Tiere mit einer erhöhten Aktivität im Vergleich zur Kontrolle.

Die normokalzämischen Festlieger hatten ebenfalls signifikant öfter eine gesteigerte Aktivität im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Das Verhalten der CK-Aktivitäten zeigt Abb. 13. Die gesamten Festlieger hatten signifikant höhere Aktivitäten als die Kühe der Kontrollgruppe. Die normokalzämischen Festlieger hatten ebenfalls signifikant höhere Aktivitäten als die Kontrollgruppe und außerdem signifikant

höhere Enzymaktivitäten als die hypokalzämischen Festlieger. Die statistisch gesicherten Korrelationen der CK-Aktivität mit den anderen Parametern verhalten sich wie folgt:

Kontrolle: BHB 0,563; FFS 0,768

Festlieger gesamt: ASAT 0,799

Festlieger mit Hypokalzämie: ASAT 0,742

Festlieger ohne Hypokalzämie: ASAT 0,836

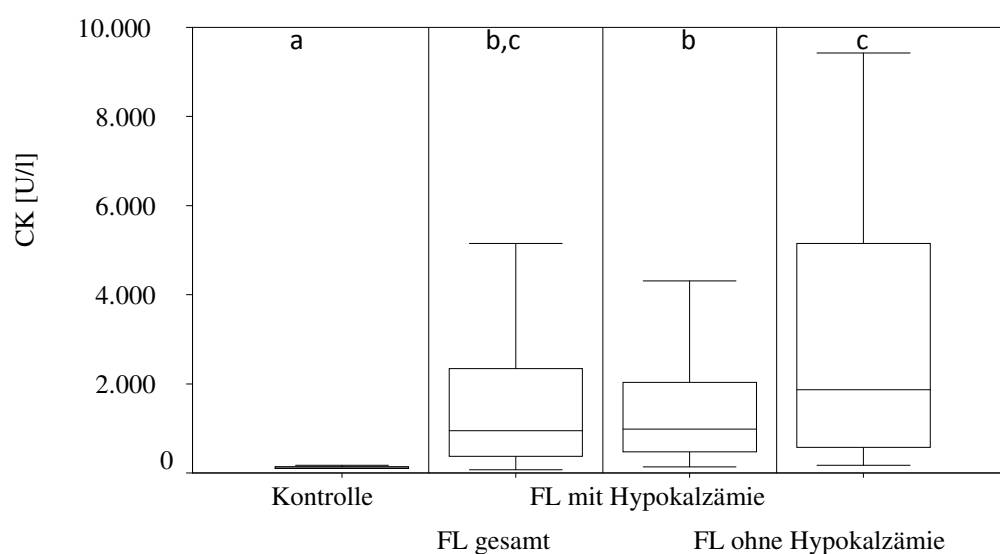


Abb. 13: CK-Aktivitäten im Blutserum von 182 festliegenden Kühen vor der Erstbehandlung sowie 21 Kontrollkühen der Rasse FV

Tab. 18: Verteilung der CK-Serumaktivitäten in Bezug zum Referenzbereich von 182 festliegenden Kühen vor der Erstbehandlung sowie 21 Kontrollkühen der Rasse FV

Gruppe		CK		
		≤ 200 U/l	> 200 U/l	Gesamt
Kontrolle	%	90,5	9,5	21
Festlieger ohne Hypo-Ca	%	5,6	94,4	47
Festlieger mit Hypo-Ca	%	5,8	94,2	135
Festlieger gesamt	%	5,7	94,3	182

In der Kontrollgruppe hatten 19 Tiere (90,5 %) physiologische Aktivitäten und zwei Tiere (9,5 %) zeigten erhöhte Aktivitäten (Tab. 18).

In der Gruppe der gesamten Festlieger hatten signifikant mehr Tiere gesteigerte Enzymaktivitäten als die Tiere der Kontrollgruppe.

Die normokalzämischen Festlieger lagen ebenfalls signifikant öfter über den physiologischen Aktivitäten als die Kontrollgruppe.

4.3.3 Befunde bei Festliegern mit Retentio sec.

In diesem Kontext werden die Tiere verglichen, die einen physiologischen Nachgeburtsablauf aufwiesen („o.b.B.“) und solche, die eine Nachgeburtsverhaltung zeigten („Ret. sec.“).

Es wurden nur die Parameter Ca, Pi, Hp, TEAC und TNF- α betrachtet.

Das Verhalten der Ca- und Pi-Konzentrationen zeigt Abb. 14. Bei Ca ergab sich ein signifikanter Unterschied, bei Pi zeigten sich keine signifikanten Differenzen. Die statistisch gesicherten Korrelationen der beiden Mineralstoff-Konzentrationen verhalten sich wie folgt:

Ca:

Festlieger ohne Ret. sec.: FFS -0,574; AP 0,623

Festlieger mit Ret. sec: TNF- α 0,406; Protein -0,454; Albumin -0,593; Mg -0,613; Pi -0,567; Glukose -0,645; Hp 0,567; AP 0,715; Alter -0,613

Pi:

Festlieger mit Ret. sec: TNF- α -0,748; Albumin -0,418; Mg -0,491; Ca 0,567; Glukose -0,645; Hp 0,476; BCS -0,548

Festlieger ohne Ret. sec.: TNF- α -0,783

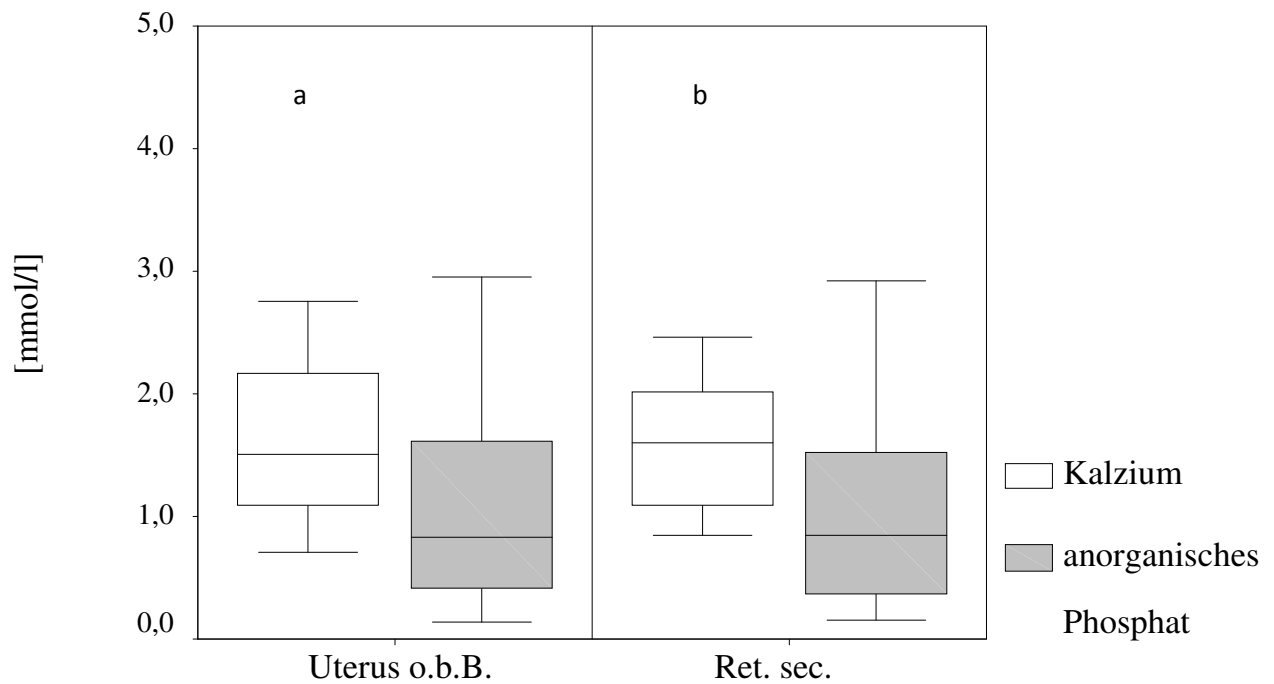


Abb. 14: Ca- und Pi-Konzentrationen in Abhängigkeit vom Nachgeburtsabgang im Blutserum von 182 festliegenden Kühen der Rasse FV vor der Erstbehandlung

Das Verhalten der $\text{TNF-}\alpha$ -Konzentrationen zeigt Abb. 15. Bei $\text{TNF-}\alpha$ ergab sich ebenfalls eine signifikante Differenz zwischen beiden Gruppen. Die Tiere mit Nachgeburtsverhaltung hatten signifikant niedrigere $\text{TNF-}\alpha$ -Konzentrationen als die Tiere mit physiologischem Nachgeburtsverlauf. Die statistisch gesicherten Korrelationen der $\text{TNF-}\alpha$ -Konzentration zu den übrigen Parametern verhalten sich wie folgt:

Festlieger mit Ret. sec:	Ca -0,416; Pi -0,748; Glukose 0,551
Festlieger ohne Ret. sec.:	Pi -0,783

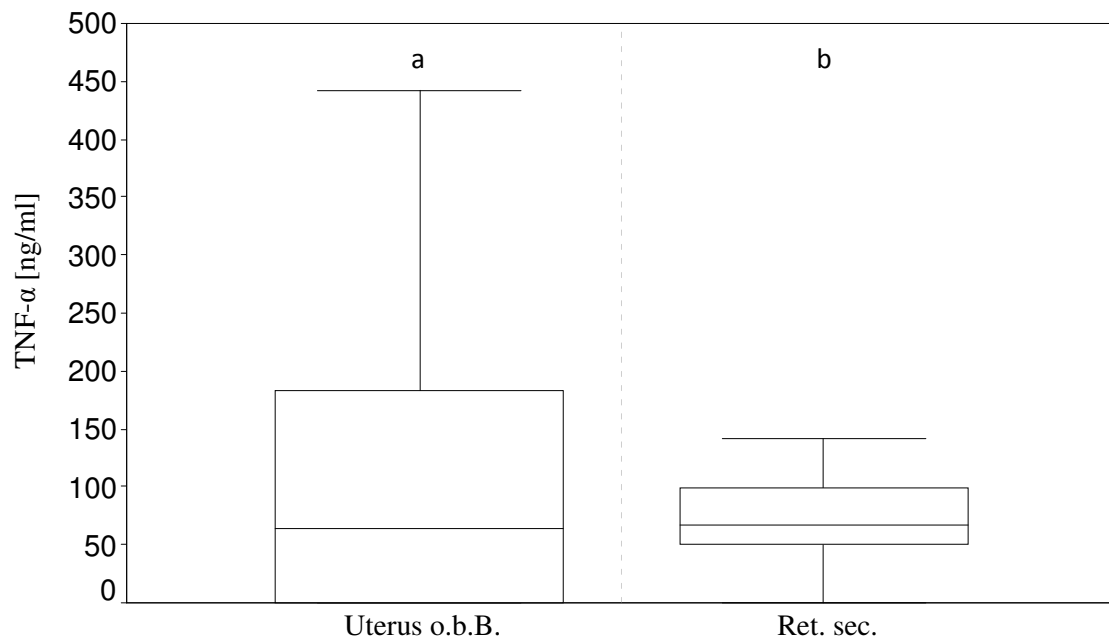


Abb. 15: TNF- α -Konzentrationen in Abhängigkeit vom Nachgeburtsabgang im Blutserum von 182 festliegenden Kühen der Rasse FV vor der Erstbehandlung

Das Verhalten der Hp-Konzentration zeigt Abb. 16. Die Haptoglobinkonzentrationen zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Die statistisch gesicherten Korrelationen der Hp-Konzentration zu den anderen Parametern verhalten sich wie folgt:

Festlieger mit Ret. sec.: Protein -0,449; Albumin -0,691; Ca 0,567; Pi 0,476

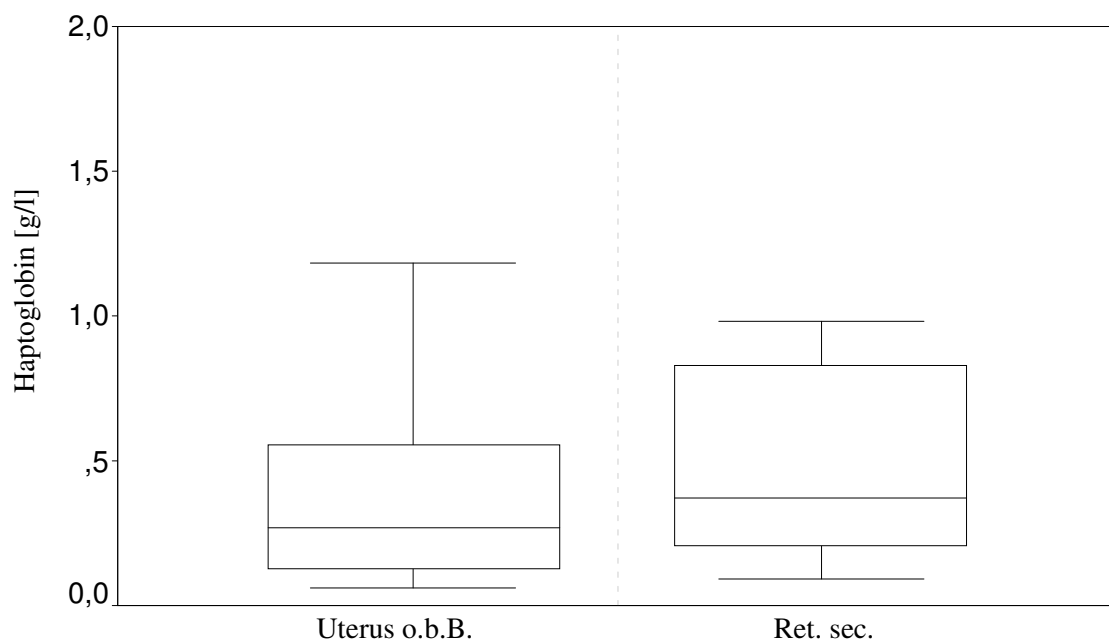


Abb. 16: Hp-Konzentrationen in Abhängigkeit vom Nachgeburtsabgang im Blutserum von 182 festliegenden Kühen der Rasse FV vor der Erstbehandlung

Das Verhalten der TEAC-Konzentration zeigt Abb.17. Bei TEAC-Konzentrationen der Festlieger mit und ohne Ret. sec. zeigten einen signifikanten Unterschied. Die Tiere mit Nachgeburtsverhaltung hatten signifikant niedrigere TEAC-Konzentrationen als die Tiere mit physiologischem Nachgeburtsabgang. Die statistisch gesicherten Korrelationen der TEAC-Konzentration zu den übrigen Parametern verhalten sich wie folgt:

Festlieger mit Ret. sec.: ASAT 0,452; CK 0,526

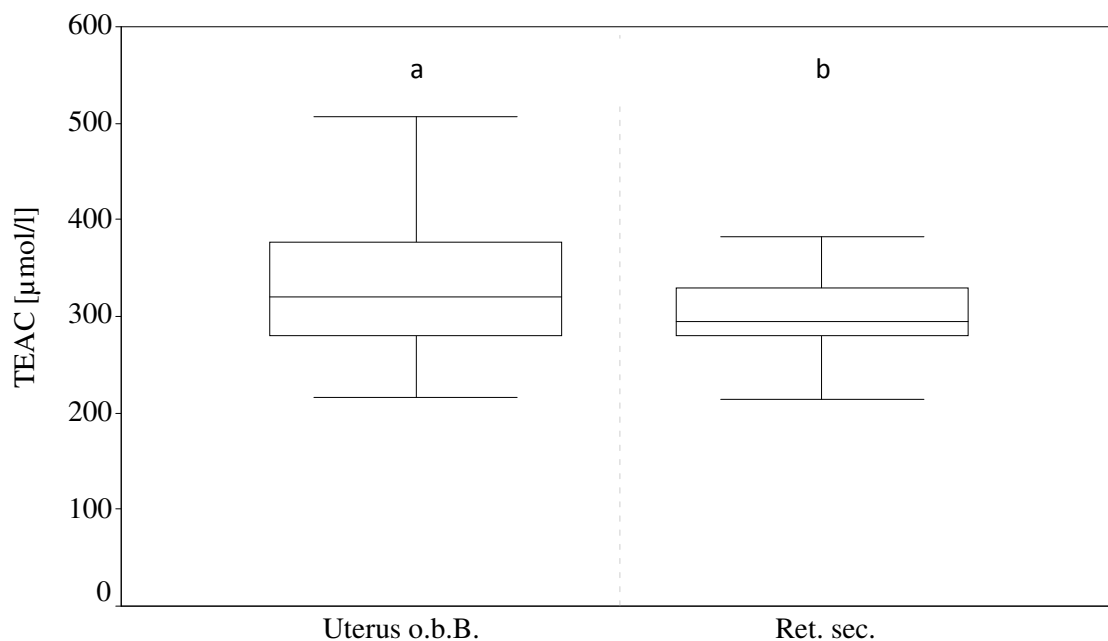


Abb. 17: TEAC-Konzentrationen in Abhängigkeit vom Nachgeburtsabgang im Blutserum von 182 festliegenden Kühen der Rasse FV vor der Erstbehandlung

4.3.4 Befunde bei Festliegern mit Exitus letalis

Von den 182 Festliegern insgesamt konnten 171 Tiere (94,0 %) geheilt werden und elf Tiere (6,0 %) überlebten nicht.

Von den elf verstorbenen Tieren waren sieben (63,7 %) hypokalzämisch und vier (36,3 %) normokalzämisch. Setzt man diese Zahlen in Relation zu den Gesamttieren (135 Hypokalzämiker; 47 Normokalzämiker), so ergibt sich bei den hypokalzämischen Festliegern eine Verlustrate von 5,2 % und bei den Normokalzämikern von 8,5 %.

Das Verhalten der Ca-Konzentration zeigt Abb.18. Die verendeten Tiere hatten signifikant höherer Ca-Konzentrationen als die Überlebenden. Der Median der toten Tiere beträgt 1,9

mmol/l, der der Genesenen 1,5 mmol/l. Die statistisch gesicherten Korrelationen der Ca-Konzentration zu den übrigen Parametern verhalten sich wie folgt:

verendete Kühe: Albumin -0,547; TNF- α 0,624; Na 0,539; K 0,641; Pi 0,567; Kreatinin 0,575; AP 0,732; Alter 0,658

Genesene Kühe: Mg -0,434; AP 0,616

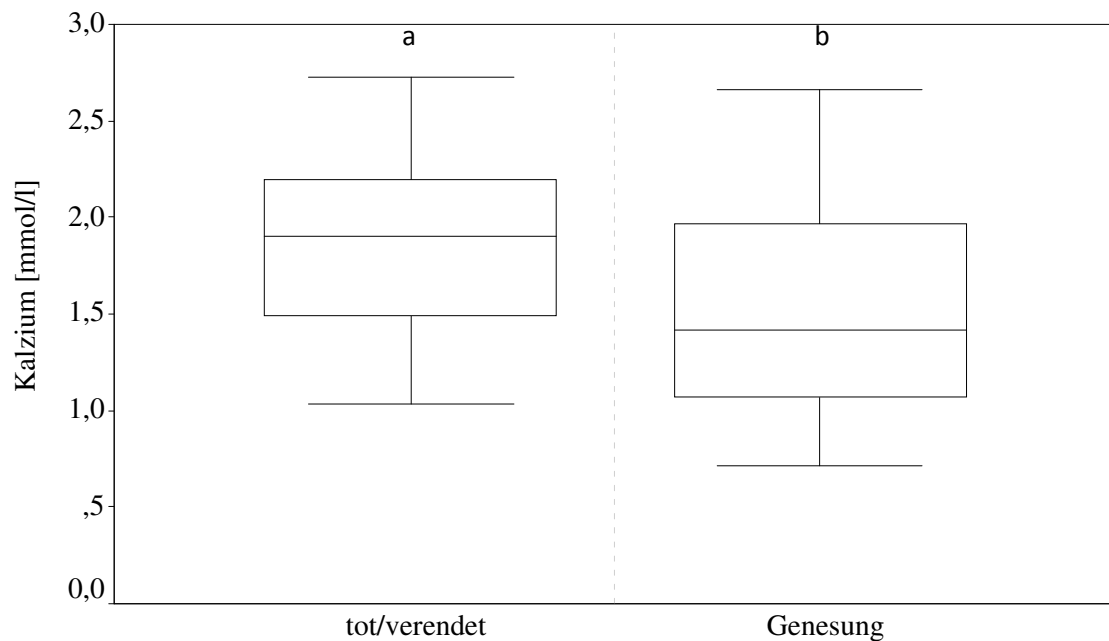


Abb. 18: Ca-Konzentrationen im Blutserum von 182 festliegenden Kühen der Rasse FV vor der Erstbehandlung in Abhängigkeit vom Krankheitsausgang

Das Verhalten der Pi-Konzentration zeigt Abb. 19. Bei der Betrachtung des Pi hatten die verendeten Tiere signifikant höhere Konzentrationen als die Tiere, die überlebten. Im Durchschnitt betrug die Pi-Konzentration der verendeten Kühe 1,55 mmol/l, die der überlebenden Kühe 0,83 mmol/l. Die statistisch gesicherten Korrelationen der Pi-Konzentration zu den übrigen Parametern verhalten sich wie folgt:

Genesene Kühe: TNF- α -0,752

Verendete Kühe: TEAC 0,554; TNF- α -0,726; K 0,650; Ca 0,577

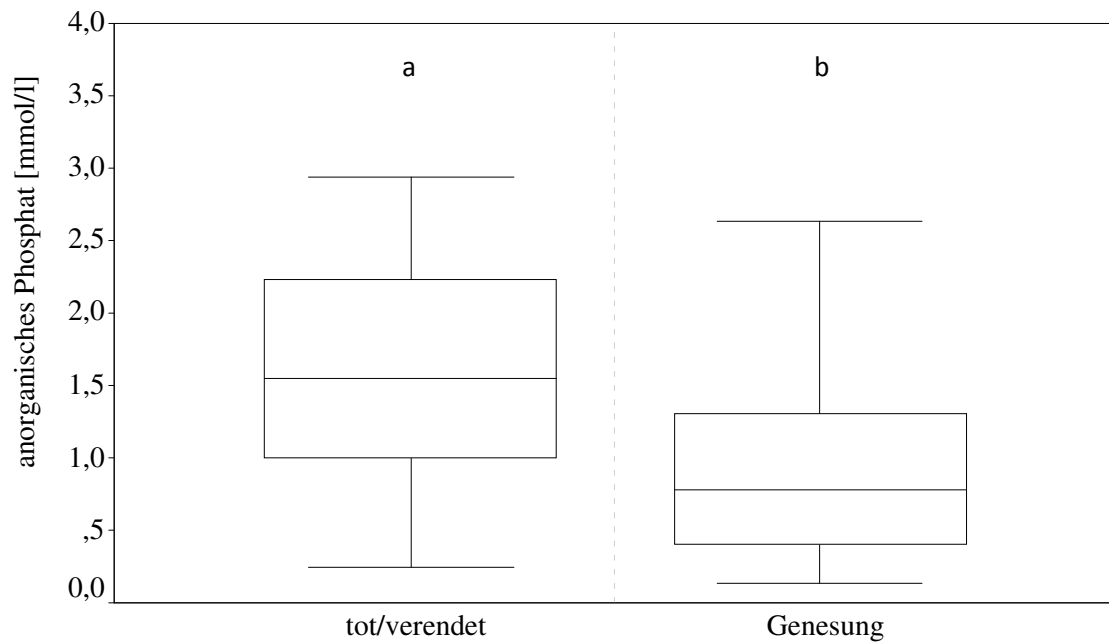


Abb. 19: Pi-Konzentrationen im Blutserum von 182 festliegenden Kühen der Rasse FV in Abhängigkeit vom Krankheitsausgang

Das Verhalten der TEAC-Konzentrationen zeigt Abb. 20. Bei der Bestimmung von TEAC lagen die verendeten Tiere mit einem Median von 288,5 $\mu\text{mol/l}$ signifikant tiefer als die Überlebenden mit 303 $\mu\text{mol/l}$. Die statistisch gesicherten Korrelationen der TEAC-Konzentration zu den übrigen Parametern verhalten sich wie folgt:

Festlieger mit Exitus letalis: Pi 0,554

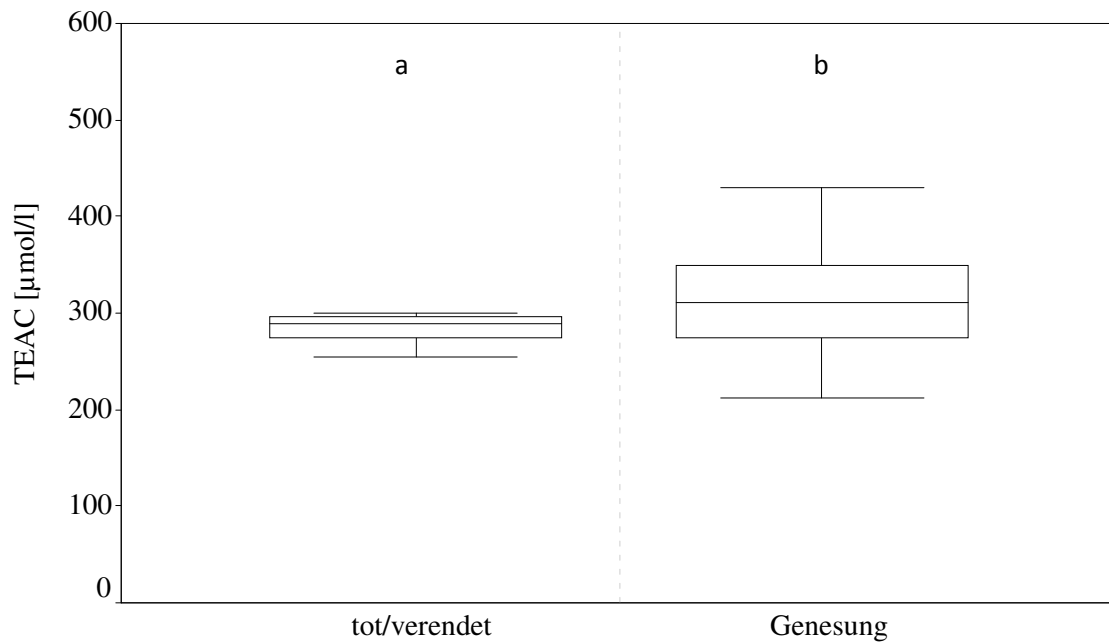


Abb. 20: TEAC-Konzentrationen im Blutserum von 182 festliegenden Kühen der Rasse FV in Abhängigkeit vom Krankheitsausgang

Abb. 21 zeigt die Serumkonzentrationen von TNF- α . Es bestand ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Die Medianwerte für die verendeten Tiere waren 100,9 ng/ml und für die genesenen Tiere 66,4 ng/ml. jedoch wiesen die Überlebenden die weit größere Streuung auf. Die statistisch gesicherten Korrelationen der TNF- α -Konzentration zu den übrigen Parametern verhalten sich wie folgt:

Genesene Kühe: Pi 0,752

Festlieger mit Exitus letalis: Albumin -0,572; Mg 0,697; K 0,658; Ca 0,624; Harnstoff 0,623; Kreatinin 0,674; Pi 0,726; BHB -0,569

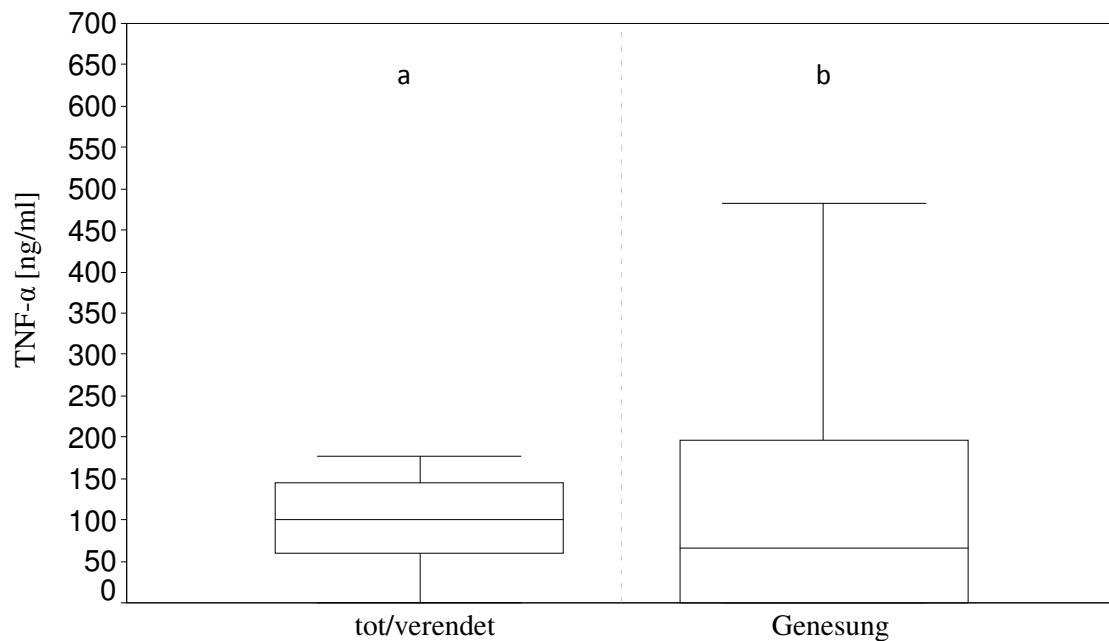


Abb. 21: TNF- α -Konzentrationen im Blutserum von 182 festliegenden Kühen der Rasse FV in Abhängigkeit vom Krankheitsausgang

Tab. 19: Bilirubin-, FFS-, Kreatinin- und Hp-Konzentrationen sowie CK-, ASAT- und GLDH-Aktivitäten im Blutserum und Liegedauer vor der Erstbehandlung von 171 geheilten festliegenden Kühen sowie bei 11 festliegenden Kühen mit Exitus letalis der Rasse FV (Median, 1.-3. Quartil)

	Gruppe	Bilirubin ($\mu\text{mol/l}$)	FFS (mol/l)	Kreatinin ($\mu\text{mol/l}$)	Haptoglo- bin (g/l)	CK (U/l)	ASAT (U/l)	GLDH (U/l)	Liegedauer (h)
1	Festlieger geheilt n=171	8,3 5,0-17,5	1054,0 742,0- 1367,2	136 121-156	0,38 0,19-0,64	1029,7 473,2- 2342,7	105,5 81,8- 154,1	9,6 6,9- 14,5	6,0 4,0-10,0
2	Festlieger Ex. letalis n=11	16,2 8,1-17,9	1046,0 802,4- 1875,6	175 145-199	0,49 0,12-0,75	1302,5 467,2- 4301,8	124,3 106,9- 200,2	13,2 8,7- 23,4	8,0 6,0-15,0
	p < 0,05	1:2	1:2	1:2	ns	1:2	1:2	1:2	1:2

Tab. 19 zeigt die Serumkonzentrationen von Bilirubin, den FFS, Kreatinin und Hp sowie die Serumaktivitäten von CK, ASAT und GLDH sowie die Liegedauer bei Erstbehandlung.

Mit einem Median von 16,2 $\mu\text{mol/l}$ hatten die verendeten Tiere signifikant höhere Bilirubinkonzentrationen als die geheilten mit einem Median von 8,6 μmol . Die statistisch

gesicherten Korrelationen der Bilirubin-Konzentration zu den übrigen Parametern verhalten sich wie folgt:

Verendete Kühe: CI 0,580; BHB 0,709; ASAT 0,770; CK 0,738

Genesene Kühe: Harnstoff 0,589; Kreatinin 0,722; Glukose 0,411; ASAT 0,501; GGT 0,634; GLDH 0,683; FFS 0,462

Bei der Bestimmung der FFS hatten die verendeten Tiere signifikant höhere Konzentrationen als die Überlebenden. Die statistisch gesicherten Korrelationen der FFS-Konzentration zu den übrigen Parametern verhalten sich wie folgt:

Verendete Kühe: Na 0,543; Glukose -0,603; BHB 0,741; GLDH 0,637

Genesene Kühe: Bilirubin 0,462

Bei der Bestimmung des Kreatinin hatten die verendeten Tiere signifikant höhere Konzentrationen als die Überlebenden. Im Median betrug das Kreatinin bei den verendeten Tieren 175 $\mu\text{mol/l}$, bei den Genesenden 135 $\mu\text{mol/l}$. Die statistisch gesicherten Korrelationen der Kreatinin-Konzentration zu den übrigen Parametern verhalten sich wie folgt:

Verendete Kühe: TNF- α 0,764; Mg 0,878; K 0,664; Harnstoff 0,794; GGT 0,555; Alter 0,868

Genesene Kühe: Bilirubin 0,722; Harnstoff 0,596; Glukose 0,436; ASAT 0,519; GGT 0,866; GLDH 0,898

Bei dem Akute-Phase-Protein Hp ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen, vielmehr zeigten sich die Ergebnisse nahezu deckungsgleich: Die genesenen Kühe hatten einen Median von 0,38 g/l und die Kühe mit Exitus letalis einen Median von 0,49 g/l. Die statistisch gesicherten Korrelationen der Hp-Konzentration zu den übrigen Parametern verhalten sich wie folgt:

Festlieger mit Exitus letalis: GGT -0,576

Die verendeten Festlieger hatten signifikant höhere CK-Aktivitäten als die Überlebenden. Die Aktivitäten der verendeten Tiere betrug 1300 U/l und die der Genesenden 1059 U/l (Median). Die statistisch gesicherten Korrelationen der CK-Aktivität zu den übrigen Parametern verhalten sich wie folgt:

Verendete Kühe: Albumin -0,602; Bilirubin 0,738; ASAT 0,961; GGT 0,586

Genesene Kühe: ASAT 0,843

Bei der ASAT zeigten die verendeten Tiere ebenfalls signifikant höhere Aktivitäten als die Überlebenden, im Median betrugen die Werte 124 U/l im Vergleich zu 106 U/l. Die statistisch gesicherten Korrelationen der ASAT-Aktivität zu den übrigen Parametern verhalten sich wie folgt:

Verendete Kühe: Albumin -0,547; Bilirubin 0,770; CK 0,961

Genesene Kühe: Bilirubin 0,501; Kreatinin 0,519; GGT 0,474; GLDH 0,488; CK 0,843

Bei der GLDH hatten auch wiederum die verendeten Tiere signifikant höhere Aktivitäten. Im Median lagen die verendeten Tiere bei 13,2 U/l und die Überlebenden bei 9,6 U/l. Die statistisch gesicherten Korrelationen der GLDH-Aktivität und den übrigen Parametern verhalten sich wie folgt:

Verendete Kühe: Na 0,567; Glukose -0,526; BHB 0,568; GGT 0,583; FFS 0,637

Genesene Kühe: Bilirubin 0,683; Harnstoff 0,546; Kreatinin 0,898; Glukose 0,432; AAT 0,488; GGT 0,938

Die verendeten Tiere lagen signifikant länger fest als die Überlebenden. Die durchschnittliche Festliegedauer der ad Exitum gegangenen Tiere betrug bei Erstbehandlung im Median 8 h, die der Überlebenden 6 h.

5 Diskussion

Das peripartale Festliegen der Milchkuh ist ein Krankheitsgeschehen, das, obwohl seit Jahrzehnten bekannt, bis heute nicht an klinischer und ökonomischer Bedeutung verloren hat. In den letzten Jahren wurden vermehrt Fälle beschrieben, bei denen es trotz physiologischer Ca-Konzentration zum Festliegen kam (STAUFENBIEL et al. 2002). In Folge dessen lag der Schwerpunkt dieser Arbeit darauf, das normokalzämische Festliegen näher zu betrachten, die labordiagnostische Bedeutung des TNF- α , des Hp und der TEAC zu überprüfen sowie Festlieger mit Nachgeburtsverhaltung und Festlieger mit Exitus letalis genauer zu charakterisieren.

5.1 Anamnese und Klinik

Mit einer Gebärpauseinzidenz von 5,8 % entspricht das Ergebnis den Literaturangaben (JORGENSEN 1974; FÜRLI und OETZEL 2002; EVERTZ 2006; PUNTENNEY 2006; HOOPS 2007; PICHON 2008).

Bei den Festliegern waren 114 Tiere (62,6 %) in Anbindehaltung aufgestellt, die restlichen 68 (37,4 %) waren in Laufstallungen untergebracht. Von den 21 Tieren der Kontrollgruppe standen 12 Tiere (57,1 %) in Anbindehaltung und neun Tiere (42,9 %) in Laufstallungen. Die noch überwiegende Anbindehaltung spiegelt die eher kleinbetrieblichen Strukturen der Patientenbestände wider. Eine höhere Festliegerinzidenz in Anbindesystemen kann jedoch nicht festgestellt werden.

Bei der Körperkondition ergaben sich keine signifikanten Unterschiede, die den Rückschluss auf eine Prädisposition durch Verfettung zuließen (Tab. 4). Somit kann die Angabe diverser Quellen (STUDER 1998; ILLEK und DOUBEK 2002; WILSON 2001; FÜRLI 2005; PUNTENNEY 2006; HECKEL 2009) in dieser Studie für Fleckvieh nicht bestätigt werden.

138 (75,8 %) der Festlieger hatten einen physiologischen Geburtsverlauf, sechsmal (3,3 %) kam es zu einer Frühgeburt, 32 Tiere (17,6 %) hatten eine Schweregeburt und eine Geburt (0,6 %) war übergegangen. Fünf Festlieger (2,8 %) waren nicht peripartal. Damit wird die direkte Assoziation des Festliegens zur Kalbung bestätigt (BOSTEDT et al. 1979; ZEPPELITZ 1992; FÜRLI 2005). Die Kontrollgruppe hatte stets unauffällige Kalbungsverläufe und Termine. Der Unterschied ist nicht signifikant. Damit kann in dieser Studie nicht bestätigt werden, dass Fleckviehkühe mit Schweregeburten signifikant häufiger festliegen (STÖBER und DIRKSEN 1980; WEHREND 2003).

167 (91,75 %) der geborenen Kälber waren klinisch unauffällig, je vier Kälber (2,2 %) waren lebensschwach oder tot und bei zwei Geburten (1,1 %) kam es zu Zwillingen. Fünf Festlieger (2,75 %) hatten nicht gekalbt. In der Kontrollgruppe waren alle Kälber unauffällig. Die Differenz ist nicht signifikant. Damit bestätigt die vorliegende Arbeit die Ergebnisse von BLEUL (2008), dass bei Kühen der Rasse FV keine erhöhte Neigung zu Totgeburten oder lebensschwachen Kälbern infolge von Schweregeburt vorliegt.

Die Geschlechterverteilung der Kälber ist in beiden Gruppen gleich. Bei den Festliegern wurden 76 Kuhkälber (42,9 %) und 101 (57,1 %) Bullenkälber geboren. In der Kontrollgruppe waren es 9 Kuh- und 12 Bullenkälber. Ein Einfluss seitens des Kälbergeschlechts ist nicht erkennbar, was ebenfalls die Ergebnisse von BLEUL (2009) bestätigt.

In der Nachgeburtsphase waren 154 (87,0 %) Festlieger klinisch unauffällig, 23 Patienten (13,0 %) zeigten eine Nachgeburtsverhaltung. In der Kontrollgruppe waren alle Nachgeburtsverläufe unauffällig. Der Unterschied ist nicht signifikant.

Daran ist ersichtlich, dass bei den Festliegern in dieser Studie die Nachgeburtsverhaltung nicht öfter auftritt. Ein signifikant häufigeres Vorkommen, wie von verschiedenen Autoren beschrieben (GOFF et al. 1996; GOFF und HORST 1997; RIOND 2001; ILLEK und DOUBEK 2002), kann in dieser Untersuchung nicht bestätigt werden.

41 Patienten (22,5 %) kamen während einer Hochdruckwetterlage zum Festliegen, 45 (24,7 %) bei umschlagenden Wetter und 96 (52,7 %) bei Tiefdrucklagen. Damit kommen Tiere signifikant häufiger in inkonstanten Wetterlagen bzw. in Tiefdruckphasen zum Festliegen und bestätigen andere Literaturquellen (WIENDJECK 1944; HOFER 1948; RADICKE 1966; SIMESSEN 1974; TROMP 1976; SCHNIER et al. 2002; ROCHE und BERRY 2006). Die exakte Ursache dafür ist bis heute nicht endgültig geklärt. Humanmedizinisch werden zu witterungsbedingten Krankheitseinflüssen mehrere Theorien diskutiert, die alle in einer Beeinflussung des vegetativen Nervensystems münden (STRAUBE und SCHOLZ 1951; FAUST 1978). Eine Zusammenfassung der zu Grunde liegenden Theorien beschreibt FAUST (1978):

- Ionentheorie nach Reiter (1960)
- Radontheorie
- Ozontheorie

- Theorie der atmosphärischen Längswellen (VOLLMAR 1981)
- Theorie der niederfrequenten Luftdruckschwankungen (HÖPPE 2004)

Tiermedizinisch sieht TROMP (1976) einen direkten Einfluss des Wetters auf das vegetative Nervensystem, insbesondere auf die Parathyreoidea und damit die direkte Rückkopplung auf den Ca- und Pi-Metabolismus. Dadurch wäre der direkte Einfluss auf das Festliegen zu erklären. Neuere Untersuchungen weisen darauf hin, dass die Beeinflussung des Knochenstoffwechsels via Leptin-Osteokalzin erfolgt (ELEFTERIOU et al. 2005). Das Ergebnis steht damit aber auch zu anderen Autoren in Widerspruch, die keinen Einfluss des Wetters auf den Komplex des Festliegens sehen (GOLDMANN 1941; DICK 2005).

Bei 156 erkrankten Kühen (85,7 %) wurde keine spezielle Prophylaxe durchgeführt, bei 26 Festliegern (14,3 %) gab es Vorsorgemaßnahmen in Form von Ca-Gelen zur oralen Eingabe („Recovin Kalzium“, CP-Pharma, Burgdorf). Die Applikationszeit entsprach den Empfehlungen der Literatur von „Geburt \pm 12 Stunden“ (OETZEL 1996; THILSING-HANSEN 2002). Andere Prophylaktika, wie zum Beispiel Vitamin D₃, kamen nicht zum Einsatz. In der Kontrollgruppe wurde kein Tier prophylaktisch unterstützt. Der Unterschied ist nicht signifikant. Das Ergebnis bestätigt damit BRAUN et al. (2008). Eine statistisch gesichert geringere Festliegerinzidenz durch diese Maßnahmen, wie u.a. von JONSGARD et al. (1971), QUEEN et al. (1993) und GEBRESELASSIE (2010) beschrieben, konnte somit in dieser Studie nicht beobachtet werden. Für das Fehlschlagen der bei 26 Kühen erfolgten Prophylaxemaßnahmen kommen verschiedene Erklärungen in Betracht. Zum Einen gilt generell, dass keine Prophylaxe hundertprozentig erfolgreich sein kann (BRAUN et al. 2008). Zum Anderen fehlt meist die nötige Compliance bei den Landwirten, die Prophylaktika korrekt zu dosieren (3-5 Anwendungen in den peripartalen 48 h, Einsatzempfehlung CP Pharma, Burgdorf). Des Weiteren ist bisweilen die korrekte Verabreichung aufgrund wehrhafter/widersetzlicher Kühe nicht immer sicher zu gewährleisten. Angesichts der Tatsache, dass die peripartale Ca-Homöostase einer immunologischen Komponente unterliegt (WITTEK 2011), Enzymaktivitäten sich verändern (JOHNSON et al. 1995) und die Resorption im Darm reduziert ist (MORREIRA et al. 2009), erscheint es verständlich, dass eine optimale orale Ca-Versorgung nicht angemessen metabolisiert werden kann.

Klinisch zeigten 96 der Festlieger (52,8 %) ein ungestörtes Sensorium, 72 (39,6 %) zeigten Stupor und 14 Tiere (7,7 %) waren komatös. 148 (81,3 %) der Festlieger wurden in Brust-Bauch-Lage vorgefunden, 30 Tiere (16,5 %) in Seitenlage und 4 Patienten (2,2 %) zeigten

eine autauskultatorische Lage. Damit werden die verschiedenen Literaturquellen bezüglich des Sensoriums und der Liegeposition bestätigt (HOFMAN und EL AMROUSI 1970; LACHMANN 1980; ZEPPERITZ 1992; ROSSOW und BOLDUAN 1994a; GOFF 1999a).

Eine typische „Creep Cow“ in hundssitziger Stellung, wie von STÖBER (1978a) und COX (1988) beschrieben, wurde in dieser Studie niemals vorgefunden.

Bei 24 Patienten (13,2 %) war die Futteraufnahme unverändert, bei 99 (54,4 %) verringert und 59 Tiere (32,4 %) hatten die Futteraufnahme gänzlich eingestellt. 61 festliegende Kühe (33,5 %) hatten eine physiologische Oberflächentemperatur, 92 Tiere (50,5 %) waren kühl, 21 Tiere (11,5 %) waren deutlich kalt und 8 Tiere (4,4 %) hatten eine deutlich überhitzte Körperoberfläche. Bei 109 Patienten (59,9 %) war der Kreislauf nicht beeinträchtigt, 73 Festlieger (40,1 %) zeigte eine deutliche Zentralisation des Kreislaufs. Bei 48 Festliegern (26,4 %) war die Rumination nicht verändert, bei 131 Tieren (72,0 %) war sie verringert und bei drei Tieren (1,6 %) stand der Pansen total. Damit können die klinischen Untersuchungsergebnisse früherer Studien nachvollzogen werden (ZEPPERITZ 1992; LESCH 2004; PICHON 2008; SIEBENALLER 2011). Zehn der Festlieger (5,5 %) wiesen eine klinische Mastitis auf, die übrigen 172 (94,4 %) waren in ihrer Eutergesundheit unauffällig. Ein signifikant häufigeres Auftreten von Mastitiden infolge oder assoziiert mit dem Festliegen kann entgegen den Befunden von RIOND (2001) und HOUE et al. (2001) nicht bestätigt werden.

Ein Gebärmuttervorfall, wie von MARKUSFELD (1993) und RIOND (2001) beim Festliegen beschrieben, wurde in dieser Studie kein einziges Mal beobachtet. Ebenso konnte entgegen den Angaben von RADOSTITS et al. (2000) zu keinem Zeitpunkt eine akute Geburtsrehe registriert werden.

Alle 182 Festlieger (100,0 %) erhielten therapeutisch Ca in Form von Ca-Glukonat/-boroglukonat und Ca-Chlorid. Sowohl der Wirkstoff als auch die Dosierung entsprachen dabei den zahlreichen Literaturquellen (CURTIS et al. 1978; GRÜNDER 1985; KVART und LARSSON 1987; GOFF und HORST 1993; ABELE 1999; UNGEMACH 2002). 15 Tiere (8,2 %) erhielten des Weiteren eine Infusion von Glukose.

171 (94,0 %) der Festlieger konnten geheilt werden, wodurch die Genesungsrate aus der Literatur von etwa 80 % (STÖBER 1978a) übertroffen wurde. Elf Kühe (6,0 %) verendeten

oder wurden euthanasiert. Damit bleibt das Ergebnis am unteren Rand der Spanne, die in der Literatur für die Verlustrate mit 5-15 % beziffert wird (RADOSTITS et al. 2000; MARTIG 2002).

Im Detail wurden sieben Tiere (3,8 %) euthanasiert und vier Tiere (2,2 %) verendeten ohne äußere Einwirkung. Anhand der labordiagnostischen Befunde (siehe Abschnitt 5.7) kann man davon ausgehen, dass diese Tiere verletzungsbedingt festlagen. Bei der klinischen Untersuchung konnten keine Symptome für Verletzungen festgestellt werden. Dadurch erklärt sich das Nichtansprechen auf die Therapie. Die Todesursache der vier spontan verendeten Tiere wurde nicht durch Sektion abgeklärt. Am wahrscheinlichsten ist eine Thrombembolie infolge eines Kompartmentsyndroms. Auf die detaillierten Laborbefunde der verendeten bzw. euthanasierten Tiere wird im Abschnitt 5.7 näher eingegangen.

Die Gruppe Festlieger gesamt war signifikant älter und hatte öfter gekalbt als die Tiere der Kontrollgruppe. Damit wird die Feststellung u.a. von ZEPPERITZ (1992), BOSTEDT und BLESS (1993) und HORST et al. (1994) bestätigt, dass mit fortschreitendem Alter die Gefahr des Festliegens zunimmt.

Die normokalzämischen Festlieger lagen zum Zeitpunkt der Erstbehandlung signifikant länger fest als die hypokalzämischen Festlieger (Tab. 2). Das legt die Vermutung nahe, dass mit zunehmender Liegedauer andere Faktoren als die Hypokalzämie als Ursache des Festliegens in den Vordergrund treten. Im Vorgriff auf die Enzymaktivitäten, insbesondere ASAT und CK (siehe Abschnitt 5.4), kann man davon ausgehen, dass diese Kühe verletzungsbedingt festlagen, ohne dass klinisch Hinweise auf Traumata festgestellt werden konnten. Damit wird die Beobachtung von RIEDERER (2011) bestätigt, dass therapieresistente Festlieger vor allem verletzungsbedingt bzw. durch ein Kompartmentsyndrom festliegen.

Die normokalzämischen Festlieger kommen nach der Kalbung im Vergleich zu den hypokalzämischen Festliegern signifikant später zum Festliegen (Tab. 3). Daraus lässt sich ableiten, dass bei den normokalzämischen Festliegern von Anfang an andere Ursachen das Festliegen begründen als die postpartale Hypokalzämie. Diese Kühe entsprachen dem DCS: Das Festliegen ist therapieresistent gegenüber der klassischen Therapie und sie liegen länger fest als die rein hypokalzämischen Festlieger (FÜRLI und SATTLER 2002). Nach Ansicht vieler Autoren (STÖBER 1978a; STÖBER und DIRKSEN 1980; COX et al. 1982; HOFMAN 1992; PEHRSON 2002; GELFERT et al. 2007a; RIEDERER 2011; SIEBENALLER 2011) liegen diese Kühe i.d.R. verletzungsbedingt fest. Diese Aussage wird

durch die labordiagnostischen Befunden (signifikant erhöhte ASAT- und CK-Aktivitäten, siehe Abschnitt 5.4) bestätigt.

Bezüglich des klinischen Erscheinungsbildes konnten zwischen den normokalzämischen und den hypokalzämischen Festliegern keine signifikanten Unterschiede gesichert werden. Jedoch hatten die normokalzämischen Festlieger gegenüber den hypokalzämischen Festliegern die Tendenz zu einer geringeren Kreislaufstörung, was sich in weniger kalten Akren, in einer wärmeren Körperoberfläche zeigte und einer geringeren Reflextachykardie infolge eines verminderten Herzminutenvolumens. Ebenso wenig konnte anhand des klinischen Erscheinungsbilds eine statistisch gesicherte prognostische Aussage für das Überleben bzw. den Therapieerfolg getroffen werden.

5.2 Befunde labordiagnostischer Untersuchungen

Die Ca-Konzentration (Abb. 2) lag bei den gesamten Festliegern und auch innerhalb der Untergruppen hochsignifikant tiefer als bei den Kontrolltieren. Die normokalzämischen Festlieger hatten ebenfalls signifikant höhere Konzentrationen als die hypokalzämischen. Das war zu erwarten und entspricht der Definition der Gruppen. Der Anteil von 25,8 % Normokalzämikern bestätigt die Literaturangaben (HOFMANN und EL AMROUSI 1971; WITTEK und FÜRLLE 2002), dass diese Gruppe einem steigenden Trend unterworfen ist.

Tab. 20: Definition der GP-Typen der Milchkuh nach BOSTEDT (1973a) und deren Häufigkeit (%) bei verschiedenen Autoren im Vergleich zu den eigenen Ergebnissen

GP-TYP	Ergebnis der Serum-analyse	BOSTEDT et al. (1979)	STOLLA et al. (2000)	FÜRLI et al. (2002)	STAUFEN-BIEL et al. (2002)	METZ-NER und KLEE (2003)	PICHON (2008)	Eigene Ergebnisse
I	Ca↓; Pi↓; Mg↑	52,5	64,4	42,1*	85	62,4*	43	63,2
II	Ca Ø; Pi Ø; Mg Ø	6,7	0	28,9	k.A.	15,1	18	11,5
III	Ca ↓; Pi Ø; Mg Ø	12,1	1,0	5,3	k.A.	4,1	12	11,0
IV	Ca Ø; Pi ↓; Mg Ø	13,7	28,7	10,5	k.A.	18,4	15	6,6
V	Ca Ø; Pi Ø; Mg ↓	15	5,9	13,2	k.A.	k.A.	12	7,7

*= Mg-Konzentration ist nicht genannt

Tab. 20 zeigt die Häufigkeiten der Festliegertypen nach BOSTEDT (1973a) in der eigenen Studie im Vergleich zu den Ergebnissen anderer Autoren. Vorherrschend ist in allen Untersuchungen die kombinierte Hypokalzämie und Hypophosphatämie. Eine zunehmende Häufigkeit rein hypokalzämischen oder rein hypophosphatämischen Festliegens kann in dieser Darstellung nicht bestätigt werden bzw. basiert auf der Nutzung unterschiedlicher Referenzwerte (PICHON 2008). Auch der Anteil der Kühe, die nur mit einer Hypomagnesämie festlagen, entspricht den Ergebnissen früherer Untersuchungen. Selbiges gilt für die Festlieger, die ohne jede Abweichung der drei obigen Mineralstoffkonzentrationen festlagen.

5.3 Festlieger ohne Hypokalzämie

Die Festlieger ohne Hypokalzämie hatten mit 2,21 mmol/l (1. Quartil: 2,09 mmol/l; 3. Quartil: 2,32 mmol/l) signifikant höhere Ca-Konzentrationen als die hypokalzämischen Festlieger (entsprechend der Definition der Gruppen), jedoch signifikant niedrigere Konzentrationen als die Kontrollgruppe. Somit zeigten diese Kühe physiologische Ca-Konzentrationen, tendierten jedoch zur Untergrenze des Referenzbereichs. Es bestand eine gesicherte positive Korrelation mit der AP-Aktivität. Damit werden andere Autoren bestätigt, die die Aktivität der AP mit der Bereitstellung von Ca korreliert sehen (LIESEGANG et al. 1998; EVERTZ 2006;

ECKERMANN 2007; HÄDRICH 2007; PICHON 2008; JONSSON et al. 2013). Die AP-Aktivität kann somit auch als Screeningparameter für das Risiko eines hypokalzämischen Festliegens dienen.

Die normokalzämischen Festlieger hatten mit 1,15 mmol/l (1. Quartil: 1,16 mmol/l; 3. Quartil: 1,97 mmol/l) signifikant höhere Pi-Konzentrationen als die hypokalzämischen und lagen damit z.T. innerhalb des physiologischen Bereichs (1,26 mmol/l- 2,13 mmol/l; KRAFT und DÜRR 2005). Die Pi-Konzentration korrelierte signifikant und positiv mit dem Lebensalter und gesichert negativ mit der Konzentration des TNF- α . Somit scheint die Anfälligkeit für eine Hypophosphatämie mit dem Lebensalter abzunehmen. Des Weiteren werden die Beobachtungen von BARAK et al. (1998), FUJIWARA et al. (2003) und CHEN et al. (2009) aus der Humanmedizin bestätigt, dass die Pi-Konzentration und die Konzentration von TNF- α invers miteinander korrelieren. Zu erklären ist dieser Sachverhalt wahrscheinlich dadurch, dass TNF- α zu einer Downregulation des enteralen Pi-Transports führt (CHEN et al. 2009). Die Aussagen früherer Autoren (FÜRLLE et al. 2004; METZNER und KLEE 2005; HOOPS 2007; TIETZE 2010), dass die Konzentrationen von Ca und Pi eng korrelieren, konnte in dieser Gruppe ohne Hypokalzämie statistisch nicht gesichert nachgewiesen werden, jedoch ist eine entsprechende Tendenz zu erkennen. Ein vermehrtes Auftreten von Hypophosphatämien bei FV-Kühen (KRAFT und HOFMANN 1967) wurde jedoch im Rahmen dieser Untersuchung nicht bestätigt. Eine entzündungsbedingte Hypophosphatämie (FÜRLLE 2006; FÜRLLE et al. 2012) konnte in der Gruppe der normokalzämischen Festlieger nicht beobachtet werden, obwohl die übrigen Entzündungsparameter (TEAC, Hp, CK, ASAT) deutliche Hinweise auf entzündliche Prozesse in Form von Metritiden und Muskelrupturen lieferten.

Mit einer Mg-Konzentration von 0,97 mmol/l (1. Quartil: 0,81 mmol/l; 3. Quartil: 1,13 mmol/l) hatten die normokalzämischen Festlieger signifikant niedrigere Mg-Konzentrationen als die Kontrollgruppe; zu den hypokalzämischen Festliegern konnte keine signifikante Differenz gesichert werden. Die Mg-Konzentration korrelierte statistisch gesichert positiv mit dem TNF- α und dem Lebensalter. Dieses Ergebnis unterstützt die These früherer Autoren, dass Festliegen häufig primär oder sekundär mit einer Hypomagnesämie einhergeht (ALLEN und DAVIS 1981; SANSOM et al. 1983; STÖBER und SCHOLZ 2002b; GOFF 2008a,b) und dass eine Hypomagnesämie bei Normokalzämie durchaus ein Festliegen verursachen

kann (ALLEN und DAVIS 1981; STÖBER und SCHOLZ 2002b; ROSSOW 2006; GOFF 2008a,b).

Die normokalzämischen Festlieger hatten mit 830 $\mu\text{mol/l}$ (1. Quartil: 560 $\mu\text{mol/l}$; 3. Quartil: 1355 $\mu\text{mol/l}$) signifikant höhere FFS-Konzentrationen als die Kühe der Kontrollgruppe und niedrigere Konzentrationen als die hypokalzämischen Festlieger, wobei dieser Unterschied nicht statistisch zu sichern war. Eine positive Korrelation konnte zur Bilirubinkonzentration gesichert werden, eine negative zur Konzentration des Cholesterols. Dabei wird deutlich, dass in beiden Festliegergruppen gesteigerte Fettmobilisation bestand (HOOPS 2007; PICHON 2008), jedoch bei den Normokalzämikern nicht in stärkerem Maße. Somit scheint die Fettmobilisation für die Genese des normokalzämischen Festliegens keine signifikante Rolle zu spielen. Die positive bzw. negative Korrelation zu den Bilirubin- und Cholesterolkonzentrationen ergibt sich als Folge der biochemischen Abläufe: Bei verstärkter Fettmobilisation kommt es zur Bilirubin-FFS-Interaktion in der Leber, infolge dessen die Bilirubinkonzentration steigt und die Cholesterolkonzentration sinkt.

Die normokalzämischen Festlieger hatten mit 5,14 mmol/l (1. Quartil: 4,17 mmol/l; 3. Quartil: 6,01 mmol/l) signifikant höhere Harnstoff-Konzentrationen als die Kontrollgruppe. Es konnten positive Korrelationen zu Bilirubin, Kreatinin, Glukose, ASAT, GGT und GLDH gesichert werden. Die wahrscheinlichste Erklärung für das Verhalten der Harnstoffkonzentration sind eine verminderte renale Ausscheidung infolge einer eingeschränkten Kreislaufleistung und verminderter Wasseraufnahme (KRAFT und DÜRR 2005).

Mit einer AP-Aktivität von 49 U/l (1. Quartil: 39 U/l; 3. Quartil: 80 U/l) hatten die normokalzämischen Festlieger signifikant niedrigere Aktivitäten als die Kontrollgruppe. Es bestand eine gesicherte positive Korrelation zur Ca-Konzentration. Damit bestätigen sich die Aussagen mehrerer Autoren (EVERTZ 2006; ECKERMANN 2007; HÄDRICH 2007; SCHWARTAU 2012), dass die AP-Aktivität bei Festliegern erniedrigt ist und sich als Screeningparameter eignet. Der enge Zusammenhang zum Ca-Metabolismus wird mit der engen Korrelation unterstrichen. Dadurch können die Ergebnisse von LIESEGANG (1998) nachvollzogen werden, wonach eine erniedrigte AP-Aktivität eine reduzierte Ansprechbarkeit des Knochengewebes widerspiegelt.

Die normokalzämischen Festlieger hatten mit 4,2 mmol/l (1. Quartil: 3,95 mmol/l; 3. Quartil: 4,4 mmol/l) signifikant höhere K-Konzentrationen als die Kontrollgruppe und auch tendenziell höhere K-Konzentrationen als die hypokalzämischen Festlieger ($p = 0,054$). Dieser Unterschied war jedoch statistisch nicht zu sichern. K korrelierte gesichert positiv mit den Na-, Albumin- und Cl-Konzentrationen sowie negativ mit der Glukose-Konzentration. Für die erhöhten K-Konzentrationen gibt es zwei Erklärungen: Zum einen eine verstärkte Freisetzung aus geschädigten Muskelzellen, wie von GOFF und HORST (1998) beschrieben, und zum anderen durch eine verminderte renale Ausscheidung infolge einer Kreislaufinsuffizienz. Die negative Korrelation zu Glukosekonzentration ergibt sich aus einem insulinabhängigen Antiport von Glukose und K an der Zellmembran.

Die normokalzämischen Festlieger hatten mit 105,9 mmol/l (1. Quartil: 102,9 mmol/l; 3. Quartil: 109,3 mmol/l) signifikant höhere Cl-Konzentrationen als die Kontrollgruppe. Es bestand eine gesicherte positive Korrelation zu den Na-, K-, Albuminkonzentrationen, dem BCS sowie eine gesicherte negative Korrelation zur Glukosekonzentration sowie den GGT- und GLDH-Aktivitäten. Die erhöhten Chloridkonzentrationen sind ebenfalls eine Folge der reduzierten renalen Clearance (KRAFT und DÜRR 2005).

Mit einer Albuminkonzentration von 38,3 g/l (1. Quartil: 34,3 g/l; 3. Quartil: 40,9 g/l) hatten die normokalzämischen Festlieger signifikant niedrigere Konzentrationen als die Kontrollgruppe und die hypokalzämischen Festlieger. Es bestanden gesicherte negative Korrelationen zu der Konzentration von Bilirubin und eine positive Korrelation zu den Na-, K-, Cl-, Kreatinin- und Cholesterolkonzentrationen sowie dem BCS. Dieses Ergebnis ist jedoch kritisch zu betrachten, da über 95 % der Kontrollkühe oberhalb der Referenzgrenzen lagen. Die signifikant erniedrigten Konzentrationen gegenüber den hypokalzämischen Festliegern könnte Ausdruck einer reduzierten Futteraufnahme oder einer verminderten Syntheseleistung seitens der Leber sein (KRAFT und DÜRR 2005).

Die normokalzämischen Festlieger hatten mit 142 $\mu\text{mol/l}$ (1. Quartil: 119 $\mu\text{mol/l}$; 3. Quartil: 168 $\mu\text{mol/l}$) signifikant höhere Kreatinin-Konzentrationen als die Kontrollgruppe. Es bestand eine gesicherte negative Korrelation zur Albuminkonzentration und eine gesicherte positive zu den Bilirubin-, Harnstoff- und Glukosekonzentrationen sowie zu den AP-, GLDH-, ASAT- und GGT-Aktivitäten. Durch diese Befunde wird die schon bei Harnstoff getroffene Aussage bestätigt, dass die Festlieger eine verminderte Kreislaufleistung zeigen, metabolische

Belastungen und eine reduzierte renale Clearance aufweisen (KRAFT und DÜRR 2005). Dass die normokalzämischen Festlieger dabei die tendenziell höheren Konzentrationen haben, unterstreicht, dass diese Kühe die schlechteste Kreislauftsituation unter den Festliegern besitzen.

Bezüglich des Bilirubins hatten die normokalzämischen Festlieger mit 8,1 µmol/l (1. Quartil: 4,6 µmol/l; 3. Quartil: 13,4 µmol/l) signifikant, aber klinisch unbedeutend höhere Konzentrationen als die Kontrollgruppe. Es bestanden eine gesicherte negative Korrelation zur Albuminkonzentration und eine gesicherte positive Korrelation zu den Harnstoff-, Kreatinin- und Glukosekonzentrationen. In Verbindung mit den erhöhten Konzentrationen der FFS handelt es sich um einen Inanitionsikterus bei Fettmobilisation, wobei die FFS und Bilirubin um dasselbe hepatische Transportprotein konkurrieren. Damit bestätigen sich die Aussagen zahlreicher Autoren (BOSTEDT 1974a; LOTTHAMMER 1984; FRERKING et al. 1984; PICHON 2008). Insbesondere HOOPS (2007) beschreibt eine Fettmobilisation als eine prädisponierende Ursache des Festliegens.

Die normokalzämischen Festlieger hatten mit 0,74 mmol/l (1. Quartil: 0,46 mmol/l; 3. Quartil: 1,12 mmol/l) signifikant niedrigere BHB-Konzentrationen als die Kontrollgruppe. Zu BHB konnten keine Korrelationen statistisch gesichert werden. Dieses Ergebnis relativiert sich angesichts dessen, dass auch alle Kühe der Kontrollgruppe oberhalb des physiologischen Grenzwerts von 0,62 mmol/l lagen. Eine deutliche ketotische Stoffwechsellage bei Festliegern, wie von SANSOM et al. (1983), ROSSOW und BOLDUAN (1994a) und PICHON (2008) beschrieben, lag bei dieser Untersuchung nicht vor.

Die normokalzämischen Festlieger hatten mit 1,77 mmol/l Cholesterol (1. Quartil: 1,23 mmol/l; 3. Quartil: 2,05 mmol/l) signifikant niedrigere Konzentrationen als die Kontrollgruppe. Es bestanden eine gesicherte positive Korrelation zur Albuminkonzentration und eine gesicherte negative zur Konzentration der FFS. Dieser Befund ist Ausdruck eines reduzierten enterohepatischen Kreislaufs (CHEN et al. 1995) in Verbindung mit geringerer Futteraufnahme. Der Zusammenhang zu den FFS ist bereits dort beschrieben.

Die normokalzämischen Festlieger hatten mit 11,4 U/l (1. Quartil: 8,1 U/l; 3. Quartil: 22,6 U/l) signifikant höhere GLDH-Aktivitäten als die hypokalzämischen. Dabei bestanden gesicherte negative Korrelationen zu den Na- und Cl-Konzentrationen, und eine gesicherte

positive Korrelation zu den Bilirubin-, Harnstoff-, Kreatinin- und Glukosekonzentrationen sowie zu Aktivitäten von ASAT, AP und GGT. Dieser Befund ist jedoch weniger kritisch zu betrachten, da in beiden Gruppen weit über 90 % der Kühe physiologische GLDH-Aktivitäten hatten.

Mit 149,5 U/l (1. Quartil: 98,5 U/l; 3. Quartil: 274,1 U/l) hatten die normokalzämischen Festlieger signifikant höhere ASAT-Aktivitäten sowohl als die Kontrollgruppe als auch gegenüber den hypokalzämischen Festliegern. Gesichert positive Korrelationen bestanden zu den Bilirubin-, Harnstoff-, Kreatinin-, Glukosekonzentrationen sowie den GLDH-, GGT- und CK-Aktivitäten. In Kombination mit den CK- und GLDH-Aktivitäten ist die Differenzierung von Leber- und Muskelschäden möglich (DIRKSEN 1990; SATTLER und FÜRLL 2004). Die signifikant erhöhte ASAT-Aktivität in Verbindung mit der deutlichen gesteigerten CK-Aktivität (siehe unten), gegenüber der sehr moderaten Aktivitätssteigerung der GLDH, ist pathognomonisch für eine Schädigung der Muskulatur (LOTTHAMMER 1981; FRERKING et al. 1984; WEHREND 2003; LESCH 2004; PICHON 2008; BERCHTOLD 2010). Die enge Korrelation zur CK-Aktivität unterstreicht die enge Beziehung der ASAT zur Muskulatur und bestätigt damit die Aussage von FÜRLL und SATTLER (2004).

Die normokalzämischen Festlieger hatten mit einer CK-Aktivität von 1694,4 U/l (1. Quartil: 528,8 U/l; 3. Quartil: 5151,3 U/l) signifikant höhere Aktivitäten als die Kontrollgruppe und als die hypokalzämischen Festlieger. Es konnte eine positive Korrelation zur ASAT-Aktivität statistisch gesichert werden (FÜRLL und SATTLER 2004). Wie bereits bei der ASAT beschrieben, ist die Aktivitätssteigerung beider Enzyme, bei gleichzeitig moderaten Veränderungen der GLDH-Aktivität, pathognomonisch für eine Muskelschädigung (LOTTHAMMER 1981; FRERKING et al. 1984; WEHREND 2003; PICHON 2008; BERCHTOLD 2010), die nach SATTLER und FÜRLL (2004) auch im Uterus lokalisiert sein kann. Da die normokalzämischen Festlieger weit höhere Aktivitäten erreichten als die hypokalzämischen, wird deutlich, dass diese Gruppe weit schwerere Muskelschäden erlitten hatte. Somit sind diese Kühe mit hoher Sicherheit in den Komplex des DCS einzuordnen (STÖBER und DIRKSEN 1980; GOFF 2002; PEHRSSON 2002; WEHREND 2003). Und die Beobachtung von RIEDERER (2011), dass therapieresistente, normokalzämische Festlieger häufig unter Muskelrupturen und Kompartmentsyndrom leiden, kann hiermit bestätigt werden.

Für die Na-, Cl-, Glukose-, Proteinkonzentrationen und die GGT-Aktivität konnten keine signifikanten Differenzen gesichert werden. Eine Hyperglykämie bei Festliegern, wie von PICHON (2008) beschrieben, wurde in der vorliegenden Untersuchung nicht beobachtet.

Die korrekte Erfassung der Serum-TNF- α -Konzentration ist mit Schwierigkeiten behaftet: Zum Einen ist die Serumhalbwertszeit bei Körpertemperatur mit fünf Minuten bei humanem TNF- α sehr kurz. Es ist nicht davon auszugehen, dass sie bei bovinem TNF- α deutlich länger ist. Somit kommt dem schnellen Stabilisieren der Proben eine entscheidende Bedeutung zu. Zum Anderen ist das verwendete Testsystem ein hauseigener ELISA des Instituts für Immunologie und Transfusionsmedizin der Universität Leipzig.

Ein positiver TNF- α -Nachweis gelingt mit dem verwendeten Testsystem bei gesunden, unbelasteten Kühen wesentlich seltener als bei metabolisch belasteten; das gilt auch für den peripartalen Zeitraum (JATZKE 2010). Bei den normokalzämischen Festliegern war der TNF- α -Nachweis bei 72,3% gegenüber 66,7% in der Kontrollgruppe positiv. Die Differenzen konnten statistisch nicht gesichert werden (Median: 60,4 ng/ml; 1. Quartil: 0,0 ng/ml; 3. Quartil: 103,4 ng/ml; Median: 37,3 ng/ml; 1. Quartil: 0,0 ng/ml; 3. Quartil: 120,7 ng/ml). Auffallend war die starke gesicherte negative Korrelation der TNF- α -Konzentration zur Pi-Konzentration. So wurde in der Gruppe der normokalzämischen Festlieger ein Korrelationskoeffizient von -0,881 erreicht.

Noch deutlicher wird das Ergebnis, wenn man die gesamten Festlieger unterteilt in hypophosphatämisch und normophosphatämisch: Bei den normophosphatämischen Festliegern war die TNF- α -Konzentration signifikant höher (Abb. 9) und es bestand eine gesicherte Korrelation von -0,724 und bei den hypophosphatämischen von -0,932 zur TNF- α -Konzentration. In die Osteoklastendifferenzierung und Aktivierung ist ein umfangreiches System von Zytokinen einschließlich TNF- α integriert (COMPSTON 2002), das die unterschiedlichen TNF- α -Konzentrationen bei festliegenden Kühen verständlich macht. Allerdings ist die Streuung groß, so dass die Feststellung von AMETAJ et al. (2003) bestätigt wird, dass die Messung der TNF- α -Konzentration bei der Diagnostik von Festliegern zu keinen zufriedenstellenden Ergebnissen führt. Gleichzeitig muss man die Aussage von RØNTVED et al. (2005) relativieren, dass Kühe peripartal einen deutlichen Anstieg der TNF- α -Konzentration haben. Ebenso wenig bestätigten sich die Beobachtungen von GILBERT et al. (2000) und KAO (2010) aus der Humanmedizin, dass Ca und TNF- α signifikant und invers miteinander korrelierten; diesbezüglich war nur eine Tendenz erkennbar. Klinisch schwerwiegende Veränderungen im Sinne von SIRS (PEVEC 2007), die

auch einen Einfluss auf die Ca-Konzentration erwarten ließen, traten in dieser Studie nicht auf. Bemerkenswert war jedoch die starke, negative Korrelation der TNF- α - und Pi-Konzentrationen. Damit können die humanmedizinischen Berichte von BARAK et al. (1998), FUJIWARA et al. (2003) und CHEN et al. (2009) auch beim Rind gestützt werden. Vermutlich beruht diese Tatsache auch beim Rind auf einer Downregulation des Pi-Transporters durch TNF- α (CHEN et al. 2009).

Die Hp-Konzentrationen waren in beiden Festliegergruppen signifikant höher als die Hp-Konzentrationen der Kontrollgruppe, wobei die normokalzämischen Festlieger mit 0,50 g/l (1. Quartil: 0,22 g/l; 3. Quartil: 0,98 g/l) die höchsten Werte erreichten. Das legt die Interpretation als starke Stresseinwirkung in dieser Gruppe nahe. Eine Korrelation konnte jedoch nicht gesichert werden. Damit werden verschiedene Autoren bestätigt, die bei Festliegern einen signifikanten Anstieg der Haptoglobinkonzentration beobachteten (SHEFFIELD et al. 1994; WITTUM et al. 1996; KATOH 2002; PETERSEN et al. 2004; PIETZSCH 2010; SCHWARTAU 2012). Dass die normokalzämischen Festlieger höhere Konzentrationen erreichten als die Hypokalzämischen ist der Hinweisweis dafür, dass diese Kühe einer stärkeren Akute-Phase-Reaktion unterlagen. Die Interpretation des Hp muss dabei immer im Kontext anderer Laborbefunde erfolgen, da für eine Konzentrationserhöhung eine Vielzahl von Ursachen in Frage kommt, beispielsweise hepatische Lipidose, Ketose, Endotoxämie, Sepsis und Pansenazidose (ECKERSALL und CONNER 1988; WITTUM et al. 1996; SAINI et al. 1998; KATOH 2002; AMETAJ et al. 2003; VOIGT 2003; PETERSEN et al. 2004; STENGÄRDE et al. 2008; HISS et al. 2009; GUZELBEKTES et al. 2010; PIETZSCH 2010; ZEBELI et al. 2010). Als Ursache in dieser Studie kommen dafür angesichts der übrigen Befunde (CK, ASAT) am ehesten entzündliche Geschehnisse in der Muskulatur (Ruptur, Quetschung) oder in der Gebärmutter (Metritis) sowie der Kalbestress in Frage.

Alle Festlieger hatten signifikant niedrigere TEAC-Konzentrationen als die Kontrollgruppe, wobei von den normokalzämischen Festliegern mit 298,8 $\mu\text{mol/l}$ (1. Quartil: 264,4 $\mu\text{mol/l}$; 3. Quartil: 343,7 $\mu\text{mol/l}$) die niedrigsten Konzentrationen erreicht wurden. Korrelationen konnten nicht gesichert werden. Damit wird deutlich, dass alle Festlieger einem erhöhten oxidativen Stress unterworfen sind und die Ergebnisse von GOERRES und FÜRLL (2002) sowie WILKEN und FÜRLL (2002) bestätigt werden. Auch wenn der Unterschied nicht als signifikant gesichert werden konnte, wird dennoch deutlich, dass die normokalzämischen

Festlieger einem stärkeren oxidativen Stressor ausgesetzt waren als die hypokalzämischen Festlieger. Dieser Befund wird noch untermauert von der stärkeren Akute-Phase-Reaktion (Hp-Konzentration) dieser Gruppe. Vor dem Hintergrund dieser Befunde und in Anbetracht der Muskelenzymaktivitäten kann man mit hoher Sicherheit davon ausgehen, dass diese Tiere erhebliche Muskeltraumata erlitten haben.

Fasst man die Befunde für die normokalzämischen Festlieger zusammen, so zeigen sie gegenüber den hypokalzämischen Festliegern eine signifikant

- längere Liegedauer vor der Erstbehandlung
- später einsetzendes Festliegen nach der Kalbung
- höhere Pi-Konzentration
- mit $r = -0,724$ gesicherte Korrelation zwischen $\text{TNF-}\alpha$ und Pi
- niedrigere Albuminkonzentration
- höhere ASAT-Aktivität
- höhere GLDH-Aktivität
- höhere CK-Aktivität sowie einen
- schlechteren Therapieerfolg.

Des Weiteren zeigen die normokalzämischen Festlieger gegenüber den hypokalzämischen tendenziell (statistisch nicht gesichert) eine

- höhere K-Konzentration
- höhere Hp-Konzentration
- niedrigere TEAC-Konzentration.

Integriert man diese Einzelbefunde zu einem Gesamtbild, so unterscheidet sich der normokalzämische Festlieger in wesentlichen Punkten vom hypokalzämischen Festlieger:

Anamnestisch handelt es sich um Tiere, die später nach der Kalbung zum Festliegen kommen und zum Zeitpunkt der Erstbehandlung bereits länger unbehandelt festliegen, wobei die Sensibilität der Landwirte für die Problematik eine nicht zu unterschätzende Rolle spielt. Ansonsten unterscheiden sie sich zunächst nicht vom Hypokalzämiker. Die klinische Erscheinung lässt nur eine grobe (statistisch nicht gesicherte) Abschätzung des Ca-Bedarf zu:

Umso kälter die Körperoberfläche ist (Kreislaufstörung), umso so höher ist meist das Ca-Defizit.

Die wesentlichen Unterschiede ergeben sich in der Blutanalyse und der daraus abgeleiteten Ätiologie. Die Pi-Konzentrationen spielen eine untergeordnete Rolle und sind im Vergleich zu den Hypokalzämikern sogar signifikant erhöht, was für die schlechtere Kreislagsituation spricht. Die erhöhten K-Konzentrationen unterstreichen im Kontext die vermehrte Belastung des Säure-Basen-Haushalts und geben Hinweise auf eine insuffiziente Kreislagsituation. Die signifikant erhöhten Aktivitäten von ASAT und CK sprechen für eine deutliche Schädigung der Muskulatur. Unterstrichen wird dieser Befund noch durch die erhöhten Hp- und die erniedrigten TEAC-Konzentrationen als Ausdruck einer massiven Akute-Phase-Reaktion bei einem gleichzeitigen Verbrauch der antioxidativen Kapazitäten. Kommen zu den obigen Befunden noch Fieber und Symptome des Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) hinzu, muss man von einem entzündlich-infektiösen Geschehen ausgehen, was vor allem in der Gebärmutter (Metritis) zu suchen ist. Die enge negative Korrelation zwischen TNF- α und Pi unterstreicht diese Beziehung.

5.4 Festlieger mit Nachgeburtshaltung

Die Ca-Konzentrationen ergaben in dieser Studie einen signifikanten Unterschied zwischen den Festliegern mit [1,60 mmol/l (1. Quartil: 1,08 mmol/l; 3. Quartil: 2,05 mmol/l)] und ohne Ret. sec. [1,39 mmol/l (1. Quartil: 1,04 mmol/l; 3. Quartil: 1,94 mmol/l)] (Abb. 14). Bei den Festliegern mit Ret. sec. korrelierte das Ca gesichert negativ mit dem Alter, den Protein-, Albumin-, Mg-, Pi- und Glukosekonzentrationen sowie positiv mit den TNF- α -, Hp-Konzentrationen und der AP-Aktivität. Im Gegensatz zu diesen Befunden beschreiben GOFF und HORST (1997) eine höhere Inzidenz von Ret. sec. bei Hypokalzämie.

Die Pi-Konzentration (Abb. 14) zwischen den Festliegern mit und ohne Ret. sec. differierte nicht signifikant, so dass davon auszugehen ist, dass die Pi-Konzentration nicht primär an der Genese der Nachgeburtshaltung beteiligt ist bzw. eine Nachgeburtshaltung keinen generellen Einfluss auf die Pi-Konzentration im Blut hat, wie von LACHMANN (1980) sowie FORESTER und MORELAND (1989) postuliert. Die Pi-Konzentration korrelierte gesichert negativ mit den Konzentrationen von TNF- α , Albumin, Mg und Glukose und dem BCS sowie positiv mit den Konzentrationen von Ca und Hp.

Bei Festliegern mit Ret. sec. wurden mit 84,2% die meisten positiven TNF- α -Nachweise ermittelt. Die Festlieger mit Nachgeburtsverhaltung hatten mit 66,5 ng/ml (1. Quartil: 50,3 ng/ml; 3. Quartil: 99,2 ng/ml) signifikant niedrigere Konzentrationen als die Festlieger ohne verzögerten Nachgeburtsabgang (Abb. 15). Die TNF- α -Konzentration korrelierte gesichert negativ mit der Pi-Konzentration sowie positiv mit der Konzentration von Ca und Glukose. Das zeigt, dass Kühe mit Nachgeburtsverhaltung nicht generalisiert mit einer erhöhten Konzentration von TNF- α im Rahmen der lokalen Entzündungsreaktion reagieren. Wenn man davon ausgeht, dass für die Abstoßung der Nachgeburt immunologische Vorgänge entscheidend sind (WITTEK 2011). So kann man annehmen, dass Kühe mit Nachgeburtsverhaltung eine geschwächte Immunreaktion aufweisen, was sich in einer reduzierten TNF- α -Expression und Freisetzung äußert. Unterstützt wird diese These noch durch die Beobachtung von SCHWARTAU (2012), dass Kühe mit Nachgeburtsverhaltung eine signifikant niedrigere Leukozytenanzahl aufwiesen, welche den Hauptursprung von TNF- α darstellen (PATE und KAYES 2001).

Die Hp-Konzentrationen unterschieden sich zwischen den Kühen mit und ohne Nachgeburtsverhaltung nicht signifikant (Abb. 16), so dass die Ergebnisse verschiedener Autoren (ECKERSALL und CONNER 1988; SAINI et al. 1998; KATOH 2002; VOIGT 2003, SCHÖNFELDER et al. 2005; HISS et al. 2009; SCHWARTAU 2012) in dieser Untersuchung nicht untermauert werden konnten. HIRVONEN et al. (1999) und CHAN et al. (2004) fanden bei Kühen mit Nachgeburtsverhaltung ebenfalls keine erhöhten Hp-Konzentrationen. Möglicherweise ist der Zeitabstand (die ersten 24 Stunden post partum) der Blutprobenentnahme zu kurz für eine signifikante Synthesesteigerung des Hp's in der Leber. Die Hp-Konzentration korrelierte gesichert negativ mit den Konzentrationen von Protein und Albumin sowie positiv mit den Ca- und Pi-Konzentrationen. Die signifikante Korrelation der Hp-Konzentration zu den BHB- und Cholesterolkonzentrationen unterstreicht den Zusammenhang von Hp mit dem Stoffwechsel (HISS et al. 2009), jedoch konnte eine statistisch gesicherte Korrelation zur FFS-Konzentration (JATZKE 2010) in dieser Studie nicht ermittelt werden.

Angesichts der Tatsache, dass an über 60 % der Gebärmutterinfektionen gramnegative Bakterien beteiligt sind (BEETZ 2002; VOIGT 2003), wäre sowohl bei TNF- α als auch bei Hp eine deutlichere Konzentrationserhöhung zu erwarten gewesen. Die Ursache dafür liegt wohl im kurzen zeitlichen Abstand zwischen Kalbung und Probenentnahme (unter 24 h), so

dass eine Entzündung mit systemischer Zytokinwirkung noch nicht klinisch manifest werden konnte.

Für die TEAC-Konzentrationen wurde eine signifikante Differenz errechnet (Abb. 17): Die Tiere mit Nachgeburtsverhaltung hatten mit $294,9 \mu\text{mol/l}$ (1. Quartil: $276,9 \mu\text{mol/l}$; 3. Quartil: $345,1 \mu\text{mol/l}$) signifikant niedrigere TEAC-Konzentrationen als die Tiere mit physiologischem Nachgeburtsverlauf; d.h., dass Tiere mit Nachgeburtsverhaltung einen erhöhten Verbrauch an Antioxidantien aufweisen bzw. dass eine peripartale Minderversorgung mit Antioxidantien die Entstehung einer Nachgeburtsverhaltung begünstigt. Das entspricht den Ergebnissen von WILKEN und FÜRLI (2002) sowie GOERRES und FÜRLI (2002). Gleichzeitig werden jene Autoren bestätigt, die zeigten, dass Kühen mit erniedrigten TEAC-Konzentrationen eine erhöhte Anfälligkeit für eine Nachgeburtsverhaltung aufweisen (KANKOFER 2001, GOERRES und FÜRLI 2002, KANKOFER et al. 2002, KANKOFER und GUZ 2003, KANKOFER et al. 2004; HAGEN 2011). Die TEAC-Konzentration korrelierte gesichert positiv mit den Aktivitäten von ASAT und CK.

Fasst man die Ergebnisse zusammen, so zeigten Kühe mit Nachgeburtsverhaltung gegenüber Kühen mit physiologischem Nachgeburtsabgang signifikant

- höhere Kalziumkonzentrationen
- niedrigere $\text{TNF-}\alpha$ -Konzentrationen
- niedrigere TEAC-Konzentrationen

5.5 Festlieger mit Exitus letalis

Für diese Untersuchung wurden alle Festlieger unterteilt in jene, die überlebten und solche, die verendeten oder euthanasiert wurden. 171 Tiere konnten geheilt werden und 11 Kühe überlebten nicht. Die Verlustrate lag damit gesamt bei 6,0 %. Die Verluste der Hypokalzämiker betrugen 5,2 %, die der Normokalzämiker bei 8,5 %. Damit bleiben beide Gruppen innerhalb der in der Literatur angegebenen Verlustspanne von 5-15 % (RADOSTITS et al. 2000; MARTIG 2002; LESCH 2004; PICHON 2008; PICHON und FÜRLI 2012). Die höhere Verlustrate der Normokalzämiker unterstreicht die schlechtere Prognose dieser Gruppe.

Bei den anamnestischen Parametern lagen die Tiere mit Exitus letalis mit 8 h (1. Quartil: 6 h; 3. Quartil: 15 h) zum Zeitpunkt der Erstbehandlung signifikant länger fest als die Überlebenden (Tab. 19).

Die verstorbenen Tiere wiesen mit 1,9 mmol/l (1. Quartil: 1,42 mmol/l; 3. Quartil: 2,24 mmol/l) signifikant höhere Ca-Konzentrationen auf als die Überlebenden (Abb. 18). Dieses Ergebnis zeigt, dass die verendeten Tiere nicht oder nicht mehr an einer Hypokalzämie litten. Vielmehr kann man darauf schließen, dass sie aufgrund einer anderen Ätiologie nicht geheilt werden konnten, wie auch von SIEBENALLER (2011) resümiert, dass normokalzämisches Festliegen mit einer schlechteren Prognose einhergeht. Jedoch sind in diesem Zusammenhang höhere Ca-Konzentrationen auch vorsichtig zu betrachten, da eine Azidose durch Kreislaufinsuffizienz eine Hypokalzämie maskieren kann (GOFF 2000; FETTMANN 2001; HUNT und BLACKWELDER 2002; GELFERT et al. 2007b; GELFERT et al. 2009c). Die Ca-Konzentration korrelierte gesichert negativ mit der von Albumin und positiv mit den Konzentrationen von TNF- α , Na, Ka, Pi und Kreatinin, der AP-Aktivität sowie dem Alter.

Das gleiche Bild zeigte sich bei den Pi-Konzentrationen (Abb. 19). Die Tiere mit Exitus letalis hatten mit 1,55 mmol/l (1. Quartil: 0,74 mmol/l; 3. Quartil: 2,79 mmol/l) signifikant höhere Blutkonzentrationen als die Überlebenden. Somit muss die Hypothese eingeschränkt werden, dass eine Hypophosphatämie (oft auch in Verbindung mit erhöhten TNF- α -Konzentrationen) die Prognose für das Überleben verschlechtert (CASEY et al. 1993; KUMAR und RIZVI 2009). Gleichzeitig wird die Beobachtung von PICHON (2008) bestätigt, dass Tiere ohne Hypophosphatämie häufiger euthanasiert werden. Die Pi-Konzentration korrelierte gesichert negativ mit der TNF- α -Konzentration und positiv mit den Ca-, K- und TEAC-Konzentrationen.

Bei den Parametern des oxidativen Stress und der Akute-Phase-Reaktion gab es nur bei TEAC einen signifikanten Unterschied. Die Tiere mit Exitus letalis hatten mit 288,6 μ mol/l (1. Quartil: 273,9 μ mol/l; 3. Quartil: 296,4 μ mol/l) signifikant niedrigere Konzentrationen als die Überlebenden (Abb. 20). Dabei korrelierte die TEAC-Konzentration gesichert positiv mit der von Pi. Somit kann man annehmen, dass die verendeten Tiere einem stärkeren oxidativem Stress unterworfen waren und dadurch mehr antioxidative Kapazität verbraucht haben. In Verbindung mit den CK- und ASAT-Aktivitäten kann man davon ausgehen, dass die Ursache des oxidativen Stress und des damit verbundene Verbrauchs an TEAC hauptsächlich in der

Muskulatur liegt: Durch entzündliche Prozesse in der Muskulatur (Ruptur, Kompartmentsyndrom, Metritis) werden die antioxidativen Kapazitäten stärker verbraucht.

Die Hp- (Tab.19) und TNF- α -Konzentrationen (Abb.21) unterschieden sich in beiden Gruppen nicht signifikant. Das Ergebnis steht somit in Widerspruch zu GODSON et al. (1996), dass verendende Tiere signifikant höhere Hp-Konzentrationen aufweisen. Auch wird die humanmedizinische These, dass TNF- α als prognostischer Faktor für das Überleben geeignet ist und positiv mit der Mortalität korreliert, für den Krankheitskomplex des Festliegens bei der Milchkuh nicht bestätigt werden (CASEY et al. 1993; KUMAR und RIZVI 2009).

Bei den Parametern des Energie- und Proteinstoffwechsels wiesen die Kühe mit Exitus letalis sowohl bei Kreatinin [175,0 mmol/l (1. Quartil: 145,0 mmol/l; 3. Quartil: 199,0 mmol/l)] (Tab. 19) als auch bei Bilirubin [16,20 μ mol/l (1. Quartil: 8,1 μ mol/l; 3. Quartil: 17,9 μ mol/l)] (Tab.19) und den FFS [1041,0 μ mol/l (1. Quartil: 802,0 μ mol/l; 3. Quartil: 1875,0 μ mol/l)] (Tab. 19) signifikant höhere Konzentrationen auf als die Überlebenden. Dies weist zum Einen darauf hin, dass die verendeten Tiere eine signifikant schlechtere Kreislagsituation als auch eine deutlich eingeschränkte Nierenfunktion zeigen. Zum Anderen sind es Indikatoren dafür, dass die Tiere mit Exitus letalis sich in einer deutlichen Fettmobilisation befanden.

Die Enzyme ASAT (Tab. 19), GLDH (Tab. 19) und CK (Tab. 19) zeigten signifikante Unterschiede.

Die ASAT-Aktivität der Kühe mit Exitus letalis war mit 124,3 U/l (1. Quartil: 106,9 U/l; 3. Quartil: 200,2 U/l) moderat gegenüber den Überlebenden signifikant erhöht (Tab. 19). Diese Aktivitätssteigerung ist ein Hinweis auf Muskelschäden und unterstützt die Ergebnisse von LESCH (2004) und PEVEC (2007). Auch die GLDH-Aktivität war bei den verendeten Tieren signifikant im Vergleich zu den Genesenen erhöht (Tab. 19), die Tiere mit Exitus letalis erreichten dabei im Median einen Wert von 13,2 U/l (1. Quartil: 8,7 U/l; 3. Quartil: 23,4 U/l). Dieses Ergebnis relativiert sich jedoch angesichts dessen, dass sich sowohl die verendeten als auch die überlebenden Kühe innerhalb des Referenzbereichs (≤ 30 U/l; KRAFT und DÜRR 2005) bewegten.

Die CK-Aktivität war bei den verendeten Tieren mit 1302,5 U/l (1. Quartil: 467,4 U/l; 3. Quartil: 4301,0 U/l) ebenfalls moderat signifikant erhöht (Tab. 19). Das weist darauf hin, dass

die verendeten/euthanasierten Tiere deutlich stärkere Muskelschäden hatten als die Überlebenden. Dadurch wird, insbesondere in Verbindung mit der längeren Festliegedauer bei Erstbehandlung (RIEDERER 2011), bestätigt, dass therapieresistente Festlieger lagerungsbedingt letale Muskelaaffektionen (Kompartmentsyndrom) erleiden können, von denen sie sich nicht mehr erholen. Zusammen bestätigen die Befunde der CK- und der ASAT-Aktivitäten die Ergebnisse von BERCHTOLD (2010), dass sich die Prognose für eine Heilung des Festliegens mit steigenden Aktivitäten verschlechtert.

Fasst man diese Ergebnisse zusammen, so zeigen die Exitus letalis-Tiere gegenüber den Überlebenden eine signifikant

- längere Festliegedauer
- höhere Ca-Konzentration
- höhere Pi-Konzentration
- höhere Kreatinin-Konzentration
- höhere Bilirubin-Konzentration
- höhere freie Fettsäuren-Konzentration
- höhere ASAT-Aktivität
- höhere GLDH-Aktivität
- deutlich höhere CK-Aktivität
- erniedrigte TEAC-Konzentration

und nicht signifikante TNF- α und Hp-Veränderungen.

Fasst man alle diese Einzelbefunde zu einem Gesamtbild zusammen, so unterliegen die verendeten Tiere folgender Ätiologie und folgendem Symptomenkomplex:

Anamnestisch liegen diese Tiere bei der Erstbehandlung bereits signifikant länger fest als die Überlebenden. Bei den Mineralstoffkonzentrationen zeigen sie nur geringe Abweichungen von den physiologischen Konzentrationen; die Pi-Konzentration ist signifikant höher als bei den Überlebenden. Gegenüber den Überlebenden zeigen sie signifikant höhere Kreatininkonzentrationen, so dass davon auszugehen ist, dass diese Tiere eine signifikant schlechter Kreislaufsituation und folglich eine reduzierte Nierenfunktion aufweisen. Die signifikant höheren Konzentrationen von Bilirubin und den FFS spiegeln die deutliche Fettmobilisation wider. Die Belastung der Leber wird von den signifikant höheren Aktivitäten der ASAT und GLDH weiter bestätigt. Ergänzend kommen noch die signifikant höheren Aktivitäten der CK hinzu, die eine deutliche Schädigung der Muskulatur demonstrieren. Die erniedrigten TEAC-Konzentrationen sind ein Indikator für den höheren oxidativen Stress und Verbrauch an Antioxidantien.

5.6 Schlussfolgerungen

1. Vorherrschend ist bei Festliegern noch immer die kombinierte Hypokalzämie mit Hypophosphatämie. Eine Verschiebung der Festliegertypen zugunsten der reinen Hypophosphatämie kann in dieser Untersuchung nicht bestätigt werden.
2. Die normokalzämischen Festlieger haben hauptsächlich labordiagnostische Anzeichen dafür, dass sie verletzungsbedingt festliegen.
3. Die Wetterlage hat gesicherten Einfluss auf die Inzidenz des Festliegens.
4. Eine Affektion der Leber spielte im Patientengut keine nachweisbare Rolle.
5. Die p.p. gemessene TNF- α -Konzentration liefert bei hypokalzämischen Festliegern gesichert niedrigere Konzentrationen. In allen Festliegergruppen hat sie eine gesicherte negative Beziehung zur Pi-Konzentration und somit eine pathophysiologische Bedeutung im Rahmen von Entzündungen.
6. TEAC und Hp eignen sich gut als Indikatoren für entzündliche und oxidative Prozesse im Zusammenhang mit dem Festliegen, korrelieren jedoch nicht gesichert mit der TNF- α -Konzentration und lassen nur teilweise eine prognostische Aussage für das Überleben zu.
7. Pi scheint keinen Einfluss auf das Nachgeburtsgeschehen zu haben, allerdings spielt Ca dabei eine gesicherte Rolle.
8. Die Kühe mit Exitus letalis lagen zum Zeitpunkt der Erstbehandlung länger fest und zeigten deutliche Anzeichen schwerer Muskelschäden. Damit werden die Bedeutung des Kuhkomforts, einer frühzeitigen Behandlung und optimalen Lagerung für den Therapieerfolg deutlich. Die Landwirte müssen diesbezüglich sensibilisiert werden.
9. Als Prognosefaktor für das Überleben ist TNF- α -Konzentration bei der festliegenden Kuh nicht geeignet.
10. Als statistisch gesicherte Prognosefaktoren für das Überleben der festliegenden Milchkuh eignen sich die Aktivitäten von CK und ASAT sowie die TEAC-Konzentration, wobei die Aktivitäten ASAT und CK zeitnah und effektiv im Praxislabor bestimmt werden können.
11. Inwiefern der Therapieerfolg der normokalzämischen Festlieger durch Antiphlogistika und andere adjuvante Behandlungen zu verbessern ist, bedarf weiterer Untersuchungen.

6. Zusammenfassung

Dominic Bäuml

Vorkommen und Bedeutung von Normokalzämien bei post partum festliegenden Kühen.

Medizinische Tierklinik, Veterinärmedizinische Fakultät, Universität Leipzig

Eingereicht im September 2013

108 Seiten, 21 Abbildungen, 20 Tabellen, 446 Literaturangaben, 1 Anhang

(1 Abbildung, 0 Tabellen)

Schlüsselwörter: Kuh, Festliegen, Normokalzämie, TNF- α , Haptoglobin

Die vorliegende Untersuchung hatte zur Zielsetzung, bei Kühen die Unterschiede zwischen hypokalzämischen und normokalzämischen Festliegern zu analysieren. Es sollte geklärt werden, welche klinischen und labordiagnostischen Veränderungen, außer der Kalzium- (Ca) Konzentration, dem normokalzämische Festliegen zugrunde liegen. Des Weiteren wurden die TNF- α -, Haptoglobin- (Hp-) und TEAC-Konzentrationen in Beziehung zum Festliegen, den Mineralstoffkonzentrationen sowie hinsichtlich diagnostischer Information geprüft. Außerdem wurden die Festlieger mit Nachgeburtsverhaltung (Ret. sec.) und die Kühe mit Exitus letalis labordiagnostisch genauer analysiert.

Untersucht wurden 182 peripartal festliegende Fleckvieh- (FV) Kühe sowie 21 frischabgekalbte, klinisch gesunde FV-Kühe als Kontrollgruppe (KG) im Einzugsgebiet einer Großtierpraxis in der Oberpfalz aus dem gleichen Praxisgebiet.

Vorherrschend war mit 63,2 % das Festliegen mit kombinierter Hypokalz- und Hypophosphatämie. Eine zunehmende Häufigkeit von rein hypophosphatämischen Festliegern (6,6 %) gegenüber Untersuchungen der letzten 40 Jahre konnte in dieser Studie nicht festgestellt werden. Einen statistisch gesicherten Einfluss auf das Vorkommen von Festliegens hatte das Wetter: Mehr als zwei Drittel der Kühe kamen bei sinkendem Luftdruck oder während eines stabilen Tiefdruckeinfluss zum Festliegen.

Das normokalzämische Festliegen (25,8 % der Kühe) trat sowohl mit physiologischen anorganischen Phosphat- (Pi) Konzentrationen (19,2 %) als auch mit Hypophosphatämie (6,6 %) auf. Die normokalzämischen Festlieger kamen signifikant später nach der Kalbung zum Festliegen, lagen bei der Erstbehandlung schon länger fest als die hypokalzämischen, zeigten

gesichert höhere Aktivitäten der Kreatinkinase (CK) und der Aspartat-Amino-Transferase (ASAT) und hatten gegenüber den Hypokalzämikern signifikant erhöhte Hp- sowie erniedrigte TEAC-Konzentrationen.

Diese Befunde weisen darauf hin, dass die normokalzämischen Festlieger vorrangig an Muskelaaffektion litten (Fissuren, Rupturen oder ein Kompartmentsyndrom), eine stärkere Akute-Phase-Reaktion zeigten und einem höheren Verbrauch an Antioxidantien hatten.

Die Hp-Konzentrationen waren bei allen Festliegern gegenüber den Kontrollkühen signifikant erhöht, die TEAC-Konzentrationen signifikant erniedrigt.

TNF- α zeigte gesicherte Konzentrationsunterschiede und korrelierte in allen Gruppen signifikant negativ mit den Pi-Konzentrationen. Dies weist auf die Bedeutung immunologischer Prozesse im Knochengewebe sowie von Entzündungsreaktionen an der Darmschleimhaut für Hypophosphatämien hin.

Das Pi stand bei den Festliegern, im Gegensatz zu Ca, in keiner gesicherten Beziehung zur Ret. sec., jedoch hatten Kühe mit Ret. sec. signifikant reduzierte TEAC- und signifikant niedrigere TNF- α -Konzentrationen als Folge inflammatorischer Reaktionen im Rahmen der Nachgeburtsverhaltung.

Die Kühe mit Exitus letalis lagen bei Erstbehandlung Signifikat länger fest als die Überlebenden. Sie hatten statistisch gesichert höhere Ca- und Pi-Konzentrationen sowie CK- und ASAT-Aktivitäten als die Überlebenden; die TEAC-Konzentration war signifikant erniedrigt, die Hp- und TNF- α -Konzentrationen nicht verändert. Diese Befunde sprechen dafür, dass diese Kühe nicht aufgrund von Mineralstoffimbancen, sondern infolge Muskeltraumata festlagen.

Als gesicherte Prognoseindikatoren für das Überleben festliegender Milchkühe eignen sich die ASAT und CK, die zeitnah und kostengünstig im eigenen Praxislabor bestimmt werden können. TNF- α ist als Prognoseindikator für den Therapieerfolg und das Überleben bei festliegenden Milchkühen nicht geeignet, jedoch im Therapiekonzept zu berücksichtigen.

7. Summary

Dominic Bäuml

Occurrence and Significance of Normocalcemia in postpartum Recumbent Cows.

Large Animal Clinic for Internal Medicine, Faculty of Veterinary Medicine, University of Leipzig

Submitted in September 2013

108 pages, 21 illustrations, 20 tables, 446 references, 1 attachment
(1 illustration, 0 tables)

Keywords: cow, Recumbency, normocalcemia, TNF- α , Haptoglobin

The aim of the present study was to determine the differences between hypocalcemic and normocalcemic recumbency in cows. It should be clarified which clinical and laboratory changes, except for the calcium (Ca) concentration, the normocalcemic recumbency is based on. Furthermore, were the TNF- α , Haptoglobin (Hp) and TEAC levels in relation to recumbency, the mineral concentrations and tested for diagnostic information. In addition cows with retained placenta (Ret. sec.) and with Exitus letalis were analyzed by laboratory diagnosis more accurate.

Therefore 182 peripartal cows in recumbency of the breed Fleckvieh (FV) and 21 fresh-calved, clinically healthy FV-cows as control group (CG) from the catchment area of a large animal practice in the Oberpfalz were examined. Predominant with 63.2% was the combined hypocalcemic and hypophosphatemic recumbency. An increase in frequency of pure hypophosphatemic recumbency (6.6%) compared with investigations of the past 40 years could not be determined in this study. A statistically significant influence on the occurrence of recumbency was the weather: More than two-thirds of the cows came with decreasing air pressure or low pressure during a stable influence on recumbency.

The normocalcemic recumbency (25.8% of the cows) occurred with both, physiological inorganic phosphate (Pi) concentrations (19.2%) and with hypophosphatemia (6.6%). The normocalcemic recumbency occurred significantly later after calving, was already longer in recumbency by the initial treatment as the hypocalcemic, had higher activity of creatine kinase (CK) and aspartate aminotransferase (ASAT) and had, compared with the hypocalcemic, significantly increased Hp- and significantly decreased TEAC-concentrations.

These findings indicate that the normocalcemic recumbent cows were primarily affected by muscle-injuries (fissures, ruptures or a compartment syndrome), showed a stronger acute-phase reaction and a higher consumption of antioxidants. The Hp concentrations were all at all recumbent cows, compared to control group, significantly increased and significantly decreased relating to the TEAC concentrations. TNF- α showed reliable differences in concentration and correlated in all groups significantly negatively with the Pi concentrations. This points the importance of immunological processes in the bone tissue and inflammatory responses in the intestinal mucosa for hypophosphatemia. The Pi was in the recumbent cows, in contrast to Ca, in any secure relationship with Ret. sec, but had cows with Ret. sec significantly decreased TEAC-concentrations and significantly lower TNF- α concentrations as a result of inflammatory reactions in the Ret. sec. The cows with exitus letalis were significantly longer in recumbency at initial treatment than the survivors. They had statistically higher Ca and Pi concentrations and CK and ASAT activities than the survivors, the TEAC concentration was significantly decreased, and the Hp- and TNF- α concentrations were unchanged. These findings suggest that these cows came not in recumbency by mineral changes, but by muscle trauma. As secured prognostic indicators for survival of downer cows are AST and CK suitable, this can be determined quickly and inexpensively in your own practice lab. TNF- α is not suitable as a prognostic indicator for successful treatment and survival in dairy cows in recumbency, however, it should be considered in therapy.

8. Literaturverzeichnis

Abele U. Kalzium in organischer Bindung für Kühe. Vet Spiegel 1999;4:350-55.

Ahmed MMI. Untersuchungen zur Diagnostik und Bedeutung der Fettleber bei klinisch kranken Milchkühen unter besonderer Berücksichtigung möglicher Beziehungen zur Hypophosphatämie [Dissertation vet. med.]. Berlin: Freie Univ. Berlin; 2004.

Aiumlamai S, Fredriksson G, Kindahl H, Edqvist LE. A possible role of endotoxins in spontaneous paretic cows around parturition. J Vet Med A. 1992;39:57-69.

Allen WM, Davies DC. Milk fever, hypomagnesaemia and the „downer cow” syndrome. Br Vet J. 198;137:435-41.

Allen WM, Sansom BF. Milk fever and calcium metabolism. J Vet Pharmacol Therap. 1985; 8:19-29.

Ametaj BN, Goff JP, Horst RL, Bradfort BJ, Beitz BC. Presence of acute phase response in normal and milk fever dairy cows around parturition. Acta Vet Scand Suppl. 2003;98:241-7.

Andresen U, Kietzmann M, Andresen P. Zur Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Kalzium-Magnesium-Aspartat-Lösung bei der Behandlung der hypokalzämischen Gebärparese des Rindes. Berl Münch Tierärztl Wschr. 1999;112:400-6.

Andrews AH. The downer cow. Vet Ann. 1992;32:242-9.

Arredouani M, Kasran A, Vanoirbeek JA, Berger FG, Baumann H, Ceuppens JL. Haptoglobin dampens endotoxin-induced inflammatory effects both in vitro and in vivo. Immunology. 2005;114:263-71.

Bach SJ, Messervy M. Observations on the diffusible calcium fraction in the serum of the cow during oestrus and during parturition. Vet Rec. 1969;84:210-3.

Baird GD. Primary ketosis in the high-producing dairy cow: clinical and subclinical disorders, treatment, prevention, and outlook. J Dairy Sci. 1982;65:1-10.

Barak V, Schwartz A, Kalickman I, Nisman B, Gurman G, Shoenfeld Y. Prevalence of hypophosphatemia in sepsis and infection: The role of cytokines. Am J Med. 1998;104(1):40-7.

Barlet JP, Davicco MJ. 1 α -hydroxycholecalciferol for treatment of the downer cow syndrome. J Dairy Sci. 1992;75:1253-6.

Battula S, Hao S, Pedraza PL, Stier CT, Ferreri NR. Tumor necrosis factor-alpha induces renal cyclooxygenase-2 expression in response to hypercalcemia. Prostaglandins Other Lipid Mediat. 2012 Oct;99(1-2):45-50.

Baumgartner W, Untersuchung des Blutes. In: Baumgartner, W. (Hrsg.). Klinische Propädeutik der inneren Krankheiten und Hautkrankheiten der Haus- und Heimtiere 4. Aufl., Blackwell Wissenschafts-Verlag, Berlin, Wien 1999:294-318.

Beetz O. Studie zur Wirksamkeit von Ceftiofur bei fieberhaften Puerperalstörungen des Rindes [Dissertation med. vet.]. Berlin: Freie Univ. Berlin; 2002.

Bender S. Die Gebärparese der Milchkuh. *Großtierpraxis* 2003;4(03):5-14.

Berchtold J, Maier H, Constable PD. Einfluss von Zeitpunkt der Blutentnahme und Rasse auf Serumwerte festliegender Kühe in Abhängigkeit vom Behandlungserfolg. *Proceeding zur Leipziger Laborfortbildung* 2010.

Berger U, Gerber H. Experimentelle Hypocalcämie bei Kühen: Auswirkung auf verschiedene Blutparameter. *Schweiz Arch Tierheilk.* 1977;119(1):9-21.

Berry BA, Confer AW, Krehbiel CR, Gill DR, Smith RA, Montelongo M. Effects of dietary energy and starch concentrations for newly received feedlot calves: II. Acute-phase protein response. *J Anim Sci.* 2004 Mar;82(3):845-50.

Bishop Y. Drugs for ketosis. In: Bishop, Y. (Ed.). *The Veterinary Formulary* 5th ed., Pharmaceutical Pres, Cambridge 2001:551-2.

Björkmann C, Jönsson G, Wroblewski R. Concentrations of sodium, potassium, calcium, magnesium and chlorine in the muscle cells of downer cows and cows with parturient paresis. *Res Vet Sci.* 1994;57:53-7.

Björnsell KA, Holtenius P, Jacobsson SO. Studies on parturient paresis with special reference to the Downer cow syndrome. *Acta Vet Scand.* 1969;10(1):36-43.

Bleul, U. Einfluss der Rasse auf die Gestation und Geburt beim Rind. *Tierärztl Prax.* 2008;36(3):171-8.

Blum JW, Fischer JA. Ätiologie, Pathophysiologie und Prophylaxe der hypocalcaemischen Gebärparese des Rindes – Eine Übersicht. *Schweiz Arch Tierheilk.* 1974;116:603-28.

Bostedt H. Blutuntersuchungen bei festliegenden Rindern in der frühpuerperalen Periode. 1. Mitteilung: Untersuchungen über den Gehalt an Calcium, anorganischem Phosphor und Magnesium im Blutserum festliegender Rinder. *Berl Münch Tierärztl Wschr.* 1973a;86:344-9.

Bostedt H. Blutuntersuchungen bei festliegenden Rindern in der frühpuerperalen Periode. 2. Mitteilung: Untersuchung über den Serumenzymgehalt festliegender Rinder. *Berl Münch Tierärztl Wschr.* 1973b;86:387-92.

Bostedt H. Blutuntersuchungen bei festliegenden Rindern in der frühpuerperalen Periode. 3. Mitteilung: Untersuchung über den Gehalt an Cholesterin, Gesamteiweiß und Bilirubin im Blutserum festliegender Rinder. *Berl Münch Tierärztl Wschr.* 1974a;87:107-9.

Bostedt H. Enzymaktivitäten im Blutserum von Rindern in der Zeit um die Geburt. *Berl Münch Tierärztl Wschr.* 1974b;87:365-71.

Bostedt H, Wendt V, Prinzen R. Zum Festliegen des Milchrindes im peripartalen Zeitraum – klinische und biochemische Aspekte. *Prakt Tierarzt.* 1979;60:18-34.

Bostedt H. Stoffwechselerkrankungen während der Gravidität und in der Geburtsperiode. In: Richter, J., Götze, R., Grunert, E. (Hrsg.). Tiergeburtshilfe, 4., völlig Neubearb. Aufl., Verlag Paul Parey, Berlin, Hamburg 1993;168-89.

Bostedt H, Bless S. Überprüfung einiger Verfahren zur Prophylaxe der Gebärparesse beim Rind. Tierärztl Umschau. 1993;48:424-31.

Bradford BJ, Mamedova LK, Minton JE, Drouillard JS, Johnson BJ. Daily Injection of Tumor Necrosis Factor- α Increases Hepatic Triglycerides and Alters Transcript Abundance of Metabolic Genes in Lactating Dairy Cattle. J Nutr. 2009;139:1451–1456.

Braun U, Jehle W, Siegwart N, Bleul U, Hässig M. Treatment of parturient paresis with high dose calcium. Schweiz Arch Tierheilkd. 2006;148(3):121-9.

Braun U, Dumelin J, Siegwart N, Bleul U, Hässig M. Effect of intravenous calcium and oral sodium phosphat in cows with parturient paresis. Schweiz Arch Tierheilkd. 2007;149(6):259-64.

Braun U, Bryce B, Liesegang A, Hässig M, Bleul U. Efficacy of oral calcium and/or sodium phosphat in the prevention of parturient paresis in cows. Schweiz Arch Tierheilkd. 2008;150(7):331-8.

Braun U, Zulliger P, Liesegang A, Bleul U, Hässig M. Effect of intravenous calcium borogluconat and sodium phosphat in cows with parturient paresis. Vet Rec. 2009;164(10):296-9.

Breves G. Physiologische Grundlagen des gastrointestinalen P-Umsatzes und Bedeutung einer nicht bedarfsdeckenden P-Versorgung bei kleinen Wiederkäuern. Übersicht Tierernährg. 1991;19:23–44.

Breves G, Goff JP, Schröder B, Horst RL. Gastrointestinal calcium and phosphate metabolism in ruminants. In: Ruminant physiology: Digestion, metabolism, growth and reproduction. Ed. By W v Engelhardt u. al. Stuttgart: Enke; 1995:135–46.

Breves G. Ursachen und Wirkungen von Hypophosphatämien aus physiologischer Sicht. Kongressband, 2. Leipziger Tierärztekongress, 17.-19.1.2002:266-7.

Burgos RA, Conejeros I, Hidalgo MA, Werling D, Hermosilla C. Calcium influx, a new potential therapeutic target in the control of neutrophil-dependent inflammatory diseases in bovines. Vet Immunol Immunopathol. 2011 Sep 15;143(1-2):1-10.

Capparelli R, De Chiara F, Nocerino N, Medaglia C, Di Costanzo R, Luigi R et al. In cattle heterozygosity at the A625C polymorphic site of the MyD88 gene is associated with Mycobacterium bovis infection. Infect Immun. 2013 Jun;81(6):2139-44.

Care AD, Barlet J, Abdelhafeez H. Calcium and phosphate homeostasis in ruminants and its relationship to the aetiology and prevention of parturient paresis. In: Digestive physiology and metabolism in ruminants. Lancaster: Ed. Ruckebusch Y and Thivend P. MTP Press; 1980:429–46.

- Carlson GP. Clinical chemistry tests. In: Smith BP, editor. Large animal medicine. 3. ed. St.Louis London Philadelphia Sydney Toronto: Mosby; 2002;389-412.
- Carlström G. Phosphorus, magnesium, and pH in bovine blood serum normally, after parturition, and in parturient paresis. *Acta vet scand.* 1961;2:350-6.
- Carswell EA, Old LJ, Kassel RL, Green S, Fiore N, Williamson B. An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1975 Sep;72(9):3666-70.
- Carrier J, Stewart S, Godden S, Fetrow J, Rapnicki P. Evaluation and Use of Three Cowside Tests for Detection of Subclinical Ketosis in Early Postpartum Cows. *J Dairy Sci.* 2004;87:3725–3735.
- Casey LC, Balk RA, Bone RC. Plasma cytokine and Endotoxin levels correlate with survival in patients with the sepsis syndrome. *Ann Intern Med.* 1993;119:771-8.
- Cashman B. Ruminant digestive diseases: part one. *Irish Vet J.* 2002a;55:508-11.
- Cashman B. Ruminant digestive diseases: part two. *Irish Vet J.* 2002b;55:580-2.
- Castillo C, Hernandez J, Bravo A, Lopez-Alonso M, Pereira V, Benedito JL. Oxidative status during late pregnancy and early lactation in dairy cows. *Vet J.* 2005 Mar;169(2):286-92.
- Celi P. Biomarkers of oxidative stress in ruminant medicine. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 2011 Jun;33(2):233-40.
- Chan JP, Chu CC, Fung HP, Chuang ST, Lin YC, Chu RM, et al. Serum haptoglobin concentration in cattle. *J Vet Med Sci.* 2004 Jan;66(1):43-6.
- Chen Z, Herdt TH, Liesman JS, Ames NK, Emery RS. Reduction of bovine plasma cholesterol concentration by partial interruption of enterohepatic circulation of bile salts: a novel hypocholesterolemic model. *Lipid Res.* Vol 1995;36:1544-56.
- Chen H, Xu H, Dong J, Ghishan FK. Tumor necrosis factor alpha impairs intestinal phosphate absorption in colitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2009 Apr;296(4):775-81.
- Cheng Y, Goff JP, Horst RL. Restoring normal blood phosphorus concentrations in hypophosphatemic cattle with sodium phosphate. *Vet Med.* 1998;4:383-8.
- Chieze C, Baudet HM. Intérêt de l'administration orale d'une émulsion de chlorure de calcium dans la prévention des rechutes de fièvre vitulaire. *Rec Med Vet.* 1992;168:351-3.
- Chihaya Y, Matsukawa K, Ohsima K, Matsui Y, Ogasa K, Furusawa Y, Okada HA. Pathological study of bovine alimentary mycosis. *J Comp Pathol.* 1992;107(2):195–206.
- Classen HG. Wechselwirkungen von Hormonen und Magnesium-Stoffwechsel. *J Mineralstw.* 2001;8(3):37-8.
- Cohen J, Abraham E. Microbiologic findings and correlations with serum Tumor Necrosis Factor-Alpha in patients with severe sepsis and septic shock. *J Inf Dis.* 1999;180:116-21.

Compston J. Sex Steroids and Bone. *Physiol Rev.* 2001;81: 419-47.

Constable PD, Gelfert CC, Fürll M, Staufenbiel R, Stämpfli HR. Application of strong ion difference theory to urine and the relationship between urine pH and net acid excretion in cattle. *Am J Vet Res.* 2009;70(7):915-25.

Cooke RF, Carroll JA, Dailey J, Cappelozza BI, Bohnert DW. Bovine acute-phase response after different doses of corticotropin-releasing hormone challenge. *J Anim Sci.* 2012 Jul;90(7):2337-44.

Correa MT, Erb H, Scarlett J. Path analysis for seven postpartum disorders of holstein cows. *J Dairy Sci.* 1993;76:1305-12.

Cox VS, McGrath CJ, Jorgensen SE. The role of pressure damage in pathogenesis of the downer cow syndrome. *Am J Vet Res.* 1982;43:26-31.

Cox VS. Nonsystemic causes of the downer cow syndrome. *Vet Clin North Am Food Animal Pract.* 1988 Jul;4(2):413-33.

Curtis RA, Cote JF, Willoughby RA. The downer cow syndrome – A complication, not a disease. *Mod Vet Pract.* 1970:25–8.

Curtis RA, Cote JF, McLennan MC, Smart JF, Rowe RC. Relationship of methods of treatment to relapse rate and serum levels of calcium and phosphorus in parturient hypocalcemia. *Can Vet J.* 1978;19:155-8.

Curtis CR, Erb HN, Sciffen CJ, Smith RD. Epidemiology of parturient paresis, predisposing factors with emphasis on dry cow feeding and management. *J Dairy Sci.* 1984;67:817–25.

Daerr HC, Frerking H, Lotthammer KH. Dosierung und Wiederholung der Kalziumbehandlung bei Milchkühen unter Berücksichtigung neuer organischer Ca-Komplex-Präparate. *Dtsch tierärztl Wschr.* 1971;78:233-7.

Dick DP. Retrospektive Untersuchungen zum Auftreten von Erkrankungen des Rindes unter dem Einfluss des Wetterphänomens Föhn [Dissertation med. vet.]. München: Ludwig-Maximilians-Univ. München; 2005.

Dinges G. Untersuchungen zum antioxidativen Status bei verschiedenen Formen der Dislocatio abomasi des Rindes im Blut der V. jugularis und der V. epigastrica [Dissertation med. vet.]. Leipzig: Univ. Leipzig; 2004.

Dirksen G. Hypocalcämische Gebärlähmung (Gebärparese, Gebärkoma, Milchfieber). In: Eikmeier, H. Therapie innerer Krankheiten der Haustiere, 2., neubearb. u. erw. Aufl., Enke Verlag, Stuttgart 1980a:99-102.

Dirksen G. Festliegen vor und nach dem Kalben. In: Eikmeier, H. Therapie innerer Krankheiten der Haustiere, 2., neubearb. U. erw. Aufl., Enke Verlag, Stuttgart 1980b:102-3.

Dirksen G. Leber. In: Gustav Rosenberger (Hrsg.), Die klinische Untersuchung des Rindes, 3., neubearb. u. erw. Aufl., Verlag Parey, Berlin, Hamburg 1990:367-84.

Donalisio C, Barbero R, Cuniberti B, Vercelli C, Casalone M, Re G. Effects of flunixin meglumine and ketoprofen on mediator production in ex vivo and in vitro models of inflammation in healthy dairy cows. *J Vet Pharmacol Ther.* 2013 Apr;36(2):130-9.

Drackley JK. Biology of dairy cows during the transition period: The final frontier? *J Dairy Sci.* 1999;82:2259–73.

Drackley JK. Transition cow management and periparturient metabolic disorders. Keynote Lectures, XXII World Buiatrics Congress, 18.-23.8.2003, Hannover:224-35

Dörnfeld, M. Kühen auf die Beine helfen. *top agrar* 4,R 26-R 29.

Dübeler I. Antioxidativer Status in Euterlymphe und Blut bei gesunden und kranken Kühen [Dissertation med. vet.]. Leipzig: Univ. Leipzig; 2006.

Duffield TF, Lissemore KD, McBride BW, Leslie KE. Impact of hyperketonemia in early lactation dairy cows on health and production. *J Dairy Sci.* 2009 Feb;92(2):571-80.

Eckermann K. Stoffwechseluntersuchungen in der trockenstehperiode bei gesunden und post partum festliegenden Kühen [Dissertation med. vet.]. Leipzig: Univ. Leipzig; 2007.

Eckersall PD, Conner JG. Bovine and canine acute phase proteins. *Vet Res Commun.* 1988;12(2-3):169-78.

Eckersall PD, Young FJ, Knight CH, McComb C, Waterston MM, Hogarth CJ et al. Acute phase proteins in bovine milk in an experimental model of *Staphylococcus aureus* subclinical mastitis. *J. Dairy Sci.* 2006;89:1488-501.

Edmonson AJ, Lean IJ, Weaver LD, Farver T, Webster G. A body condition scoring chart for Holstein cows. *J Dairy Sci.* 1981;72: 68-78.

Eiblmeier J. „Einfach, tiergerecht, wirkungsvoll“ - So beurteilen Praktiker Calcium-Boli. *dlz agrarmagazin*, Sonderdruck aus dem *dlz agrarmagazin* 2001(7).

Eicher R, Liesegang A, Bouchard E. Effects of cow-specific factors and feeding frequency of concentrate on diurnal variations of blood metabolites in dairy cows. *Am J Vet Res.* 1999;60:1493-9.

Eleftheriou F, et al. Leptin regulation of bone resorption by the sympathetic nervous system and CART. *Nat.* 2005;434:514-520.

Ender F, Dishington IW, Helgebostad A. calcium balance studies in dairy cows under experimental induction and prevention hypocalcemic paresis puerperalis. *Z Tierphysiol Tierernähr Futtermittelkd.* 1971;28:233-56.

Eppard PJ, Beenhuizen JJ, Cole WJ, Comens-Keller PG, Hartnell GF, Hintz RL, Munyakazi L, Olsson PK, Sorbet RH, White TC, Baile CA, Collier RJ, Goff JP, Horst RL. Effect of bovine somatotropine administered to periparturient dairy cows on the incidence of metabolic disease. *J Dairy Sci.* 1996;79(12):2170–81.

Evertz C. Stoffwechseluntersuchungen bei Hochleistungskühen im peripartalen Zeitraum unter Berücksichtigung klinischer Erkrankungen [Dissertation med. vet.]. Leipzig: Univ. Leipzig; 2006.

Fain J, Madan AK, Hiler ML, Cheema P, Bahouth SW. Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans. *Endocrinol.* 2004;145:2273-82.

Faust V. Biometeorologie – Der Einfluss von Wetter und Klima auf Gesunde und Kranke. Hippokrates- Verlag 1978.

Fenwick DC. The downer cow syndrome. *Austr Vet J.* 1969;45:184–8.

Fenwick DC. The relationship between certain blood constituents in cows with milk fever and the response following treatment with calcium borogluconate solutions. *Aust Vet J.* 1990;67:102-4.

Fenwick DC. Limitations to the effectiveness of subcutaneous calcium solutions as a treatment for cows with milk fever. *Vet Rec.* 1994;134:446-8.

Fenwick DC, Kelly WR, Daniel RC. Definition of a non-alert downer cow syndrome and some case histories. *Vet Rec.* 1986; 18(5):124–8.

Fettmann MJ. Calcium, phosphorus, and other macroelements. In: Adams, H. R. *Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 8th ed., Iowa State University Press, Ames 2001:722-6.

Fleming SA. Disorders of phosphorus metabolism. In: Bradford P. Smith *Large animal internal medicine*, 3. Aufl., Mosby, Inc 2002:1254-6.

Fontenot JP, Allen VG, Bune GE, Goff JP. Factors influencing magnesium absorption and metabolism in ruminants. *J Anim Sci.* 1989;67:3445-55.

Forar FL, Kincaid RL, Prinston RL, Hillers JK. Variation of inorganic phosphorus in blood plasma and milk of lactating cows. *J Dairy Sci.* 1982;65:760-3.

Forester SD, Moreland KJ. Hypophosphatemia. *J Vet Inter Med.* 1989;3:149-59.

Forslund KB, Ljungvall OA, BV Jones. Low cortisol levels in blood from dairy cows with ketosis: a field study. *Acta Vet Scand* 2010; 52:31.

Frerking H. Möglichkeiten und Grenzen der Therapie bei Leberschäden des Rindes. *Prakt Tierarzt.* 1984;65:Coll Vet XV,133-4.

Frerking H, Serrur B, Assmus G. Zur prognostischen Bedeutung einiger Blutparameter bei um den Kalbetermin festliegenden Kühen. *Tierärztl Umschau.* 1984;39:749-56.

Frey HH, Löscher W. Pharmakologie des Wasser- und Elektrolythaushaltes. In: Frey, H.-H., Löscher, W. (Hrsg.) *Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin*, 2. Auflage, Enke Verlag, Stuttgart 2002a:180-2.

Frey HH, Löscher W. Leberschutztherapie. In: Frey, H.-H., Löscher, W. (Hrsg.). Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin, 2. Auflage, Enke Verlag, Stuttgart 2002b:277-8.

Frigo E, Dechow CD, Pedron O, Cassell BG. The genetic relationship of body weight and early-lactation health disorders in two experimental herds. J Dairy Sci. 2010 Mar;93(3):1184-92.

Fritsche D, Jäkel L, Fürll M, Krüger M. Einfluß freier Endotoxine auf den Ca-Stoffwechsel des Hochleistungsrindes. Kongressband, 2. Leipziger Tierärztekongress, 17.-19.1.2002:293-4.

Fürll M. Vorkommen, Ätiologie, Pathogenese, Diagnostik und medikamentelle Beeinflussung von Leberschäden beim Rind [Habilschr. Med. vet.]. Leipzig: Univ. Leipzig; 1989.

Fürll M. Zu fette Kühe sind häufiger krank. In: Deutsche Landwirtschaftliche Gesellschaft (DLG) e. V. Fütterung der 10.000-Liter-Kuh. DLG-Verlags-GmbH, Frankfurt am Main 1999:193-7.

Fürll M. Gebärparese und atypisches Festliegen. In: Wiesner E. (Hrsg.): Handlexikon der Tierärztlichen Praxis. Stuttgart: Enke Verlag; 2002:297-304.

Fürll M. Begleitkrankheiten der Dislocatio abomasi (DA) bei Kühen. Vet Med Rep. 2004; Sonderausg V6:9.

Fürll M. Festlieger: Nicht immer Kalziummangel. DLZ 2004a;1:80-4.

Fürll M. Störungen des Mineralstoff- und Knochenstoffwechsels. In: Hofmann W. Rinderkrankheiten. Kap. 6. Stoffwechselstörungen. 2. Auflage. UTB-Verlag für Wissenschaft Uni-Taschenbücher GmbH. ISBN: 3-8252-8044-6;2005:398-434.

Fürll M. Verdauungsstörungen – Septikämie – Hypophosphatämie – atypisches Festliegen. Der Wiederkäuer im Alpenraum. In: Proceedings Alpbach; 2006.

Fürll M, Bauerfeld J. Effects of anion rations at different durations of application on the milk fever prophylaxis. In: Thilting-Hansen T, Hansen SS, Enemark J, Jørgensen R (Hrsg.). Proceedings: Hypocalcaemia, acidosis and calcium homeostasis. An Abildgaard Symposium held at the Royal Veterinary and Agricultural University, Copenhagen, Denmark; 16. + 17.08.2001b:205.

Fürll M, Bauerfeld J, Goerres A, Hoops M, Jäkel L, Kirbach H, Röpke M, Schriever, U, Straube C, Wenzel K, Winkler K. Klinisch-ätiologische Aspekte des atypischen Festliegens. Kongressband, 2. Leipziger Tierärztekongress, 17.-19.1.2002:277-83.

Fürll M, Hörügel U, Kriczak J. Bewertung des Gebärpareserisikos bei Kühen durch Harnuntersuchung 1 – 2 Wochen ante partum. In: Gropp J, Ribbeck R (Hrsg.). Atypisches Festliegen beim Rind. Kongressband Internationaler Workshop. 2. Leipziger Tierärztekongress. 17.-19.01.2002b:297-398.

Fürll M, Hoops M, Goerres U, Schriever U, Jäkel L. Mögliche Ursachen der atypischen Gebärparese bei Kühen. Vortragszusammenfassung der 12. Jahrestagung, Fachgruppe „Innere Medizin und Klinische Labordiagnostik in der DVG“ Verlag der DVG Service GmbH 2003: 46-7.

Fürll M, Hoops M, Sattler T. Zur Bedeutung der Hypophosphatämie bei Kühen. In: Proceedings of the 5th Hungarian, 5th Middle European Buiatrics Congress 2004:249–59.

Fürll M, Grabherr H, Spolders M, Meyer U, Flachowsky G. Hypophosphatämie und Verdauungsstörungen. In: Proceedings Berlin-Brandenburgischer Rindertag; 5. bis 7. Oktober 2006b:168–70.

Fürll M, Eckermann K, Bauerfeld J, Jäkel L. Stoffwechselveränderungen in der Trockenstehperiode bei Kühen mit späterer Gebärparesse. Slov Vet Res. 2006c;43(10):158–61.

Fürll M, Oetzel R. Einfluss verschiedener CaCl₂-Formulierungen auf den Säure-Basen-Haushalt sowie den Mineralstoffwechsel bei Kühen. In: Gropp J, Ribbeck R (Hrsg.). Atypisches Festliegen beim Rind. Kongressband Internationaler Workshop. 2. Leipziger Tierärztekongress. 17.-19.01.2002; ISBN: 3-00-008948-9; 2002:294–5.

Fürll M, Fürll B. Puerperale Septikämie (Ursachen, Diagnostik, Therapie und Prophylaxe). Nutztierpraxis aktuell. 2006; Sonderheft 1:59–66.

Fürll M, Sattler T. „Downer“-behandlung – mit Dauertropf bessere Erfolge? Medizinische Tierklinik Leipzig: Fortbildungsveranstaltung: Vom Teststreifen zur Intensivmedizin – Ausgewähltes zur Diagnostik und Therapie beim Rind. Leipzig;16.03.2002:1–5.

Fürll M, Leidel I. Untersuchungen zur Gesundheitsstabilisierung im peripartalen Zeitraum bei Milchkühen. Tierärztl Umschau. 2002;57:423–38.

Fürll M, Pevec T, Ringel K, Röchelt D, Saffaf J. Therapy aimed at the protecting the liver : obsolete or still up to date. In : proceedings of the World Buiatrics Congress, Lissabon, Portugal 2012.

Fujiwara I, Ogawa E, Kondo Y, Ohura T, Inuma K. Hypophosphatemia in juvenile patients with sytemic lupus erythematosus. Pediatr Int. 2003;45:23-30.

Galitzer SJ, Oehme FW. Creatine kinase isoenzymes in bovine tissue. Am J Vet Res. 1985;46: 1427-8.

Ganheim C, Alenius S, Persson WK. Acute phase proteins as indicators of calf herd health. Vet J. 2006 Mar 16.

Gardiner TA, Gibson DS, de Gooyer TE, de la Cruz VF, McDonald DM, Stitt AW. Inhibition of tumor necrosis factor-alpha improves physiological angiogenesis and reduces pathological neovascularization in ischemic retinopathy. Am J Pathol. 2005 Feb;166(2):637-44.

Gasteiner J, Podstatzky L, Steinwidder A, Irdning. Auswirkungen der Verfütterung saurer Salze auf die Gesundheit von Milchkühen und deren Kälber.Vet-Med Report. 2003;27 Sonderausgabe V4, 4.

Gaynor PJ, Mueller FJ, Miller JK, Ramsey N, Goff JP, Horst RL. Parturient hypocalcaemia in Jersey cows fed alfalfa haylage-based diets with different cation to anion ratios. J Dairy Sci. 1989;72; 2525-31.

Gebreselassie H. Prophylaktische Wirkung zweimaliger oraler Calciumchlorid-Gaben gegen Gebärpause bei Kühen [Dissertation med. vet.]. Leipzig: Univ. Leipzig; 2010.

Gelfert CC, Eustermann S, Zarrath M, Staufenbiel R. Harnuntersuchung zur Kontrolle des Einsatzes saurer Salze in der Prophylaxe der Gebärpause der Milchkühe. Vortragszusammenfassungen BPT-Kongress, 7.-10.11.2002b, Nürnberg, 67.

Gelfert CC, Dallmeyer M, Staufenbiel R. Einsatz einer oralen Calcium-Phosphor-Lösung in der therapeutischen Behandlung festliegender Kühe. Vortragszusammenfassung der 12. Jahrestagung, Fachgruppe „Innere Medizin und Klinische Labordiagnostik in der DVG“ Verlag der DVG Service GmbH 2003:17-20.

Gelfert CC, Lesch S, Alpers I, Decker M, Hüting A, Baumgartner W, Staufenbiel R. Untersuchungen zum Auftreten der Gebärpause in verschiedenen Regionen Deutschlands und zum Einsatz unterschiedlicher Therapien im Vergleich zur Kalziuminfusion. Teil 2: Differenzialdiagnosen und Heilungserfolg. Tierärztl Praxis. 2006c; 34 (G): 357–67.

Gelfert CC, Staufenbiel R. Einsatz von Harnuntersuchungen in der Bestandsbetreuung von Milchviehherden. Veterinärspiegel. 2002a; 2:123-5.

Gelfert CC, Staufenbiel R. Überprüfung des Einsatzes saurer Salze mittels Harnuntersuchung oder DCAB? Veterinärspiegel. 2002c;3:199-202.

Gelfert CC, Passfeld M, Löptien A, Montag N, Baumgartner W, Staufenbiel R. Experimental studies on the impact of an increased dose of anionic salts on the metabolism of dairy cow. Vet Q. 2006a;28(4):130-9.

Gelfert CC, Hauser S, Löptien A, Montag N, Passmann M, Baumgartner W, Staufenbiel R. Impact of a simultaneous application of anionic salts and rumen buffer on acid-base balance and mineral metabolism in dairy cow. Berl Much Tierärztl Wochenschr. 2006b;119(5-&):244-50.

Gelfert CC, Alpers I, Dallmayer M, Decker M, Hüting A, Lesch S, Baumgartner W, Staufenbiel R. Factors effecting the success rate of treatment of recumbent dairy cows suffering from hypocalcemia. J Vet Med A Physiol Clin Med. 2007a; 54(4):191-8.

Gelfert CC, Loeffler S, Frömer S, Engel M, Hartmann H, Männer K, Baumgartner W, Staufenbiel R. The impact of dietary cation-anion difference (DCAD) on the acid –base balance and calcium metabolism of non-lactating, non-pregnant dairy cows fed equal amounts of different anionic salts. J Dairy Res. 2007b;74(3):311-22.

Gelfert CC, Loeffler LM, Frömer S, Engel M, Männer K, Staufenbiel R. Comparison of the impact of different anionic salts on the acid-base status and calcium metabolism in non-lactating, non-pregnant dairy cows. Vet J. 2009a;120(3):108-14.

Gelfert CC, Engel M, Männer K, Staufenbiel R. The effect of various anionic salts on ruminant pH and short-chain fatty acids in non-pregnant and non-lactating cows. NZ Vet J. 2009b;57(4):225-8.

Gelfert CC, Löptien A, Montag N, Staufenbiel R. Duration of the effects of anionic salts on the acid-base status in cows fed different anionic salts only once daily. *Res Vet Sci.* 2009c;86(3):529-32.

Gelfert CC, Staufenbiel R. The role of dietary calcium concentration in the use of anionic salts to prevent parturient paresis in dairy cows. *Berl Munch Tierärztl Wochenschr.* 2008;121(7-8):256-62.

Gengenbach S. Wirkungen von Catosal auf den Allgemeinzustand und den Stoffwechsel bei Kühen nach linksseitiger Dislocatio abomasi sowie bei Kühen im peripartalen Zeitraum [Dissertation med. vet.]. Leipzig: Univ. Leipzig; 2009.

Gerloff BJ, Swenson EP. Acute recumbency and marginal phosphorus deficiency in dairy cattle. *J Am Vet Med Assoc.* 1996;208:716-9.

Gilbert L et al. Inhibition of osteoblast differentiation by Tumor Necrosis Factor Alpha. *Endocrinol.* 2000; 141(11):3956-64.

Gieseler T. Einfluss von Flunixin-Meglumin und Neoancemin® auf die klinische Rekonvaleszenz, die Labmagenentleerung und den antioxidativen Stoffwechsel bei Kühen mit linksseitiger Labmagenverlagerung [Dissertation med. vet.]. Leipzig: Univ. Leipzig; 2006.

Godson DL, Campos M, ttah-Poku SK, Redmond MJ, Cordeiro DM, Sethi MS, et al. Serum haptoglobin as an indicator of the acute phase response in bovine respiratory disease. *Vet Immunol Immunopathol.* 1996 Jun 1;51(3-4):277-92.

Goerres A, Füll M. Endotoxine (ET) und ET-Effektoren (ALA-AK, APP) bei häufigen Rindererkrankungen. In: Füll M. (Hrsg.): Stoffwechselstörungen bei Wiederkäuern: Erkennen-Behandeln-Vorbeugen. Leipzig: Medizinische Tierklinik der Universität Leipzig; 2002:137-44.

Goff JP. Phosphorus deficiency. *Current Vet Ther 4. Food Anim Prac.* Ed 4. Philadelphia: WB Saunders; 1988:218.

Goff JP. Treatment of calcium, phosphorus, and magnesium balance disorders. *Vet Clin North Am, Food Animal Pract.* 1999a;15:619-39.

Goff JP. Phosphorus deficiency. In: Howard. J. L. (ed) *Current veterinary therapy*, 4. Aufl., W. B. Saunders Company 1999b: pp. 218-20.

Goff JP. Pathophysiology of calcium and phosphorus disorders. *Vet Clin North Am: Food Anim Prac.* 2000;16(2):319–39.

Goff JP. Downer cows- causes, treatment and prevention. The role of dietary cation-anion balance. Kongressband, 2. Leipziger Tierärztekongress, 17.-19.1.2002:268-76.

Goff JP. Macromineral disorders of the transition cow. *Vet Clin Food Anim.* 2004;20:471-94.

Goff JP. Macromineral physiology and application to the feeding of the dairy cow for prevention of milk fever and other periparturient mineral disorders. *Ani feed Sci.* 2006;126(3-4):237-57.

Goff JP. The monitoring, prevention and treatment of milk fever and subclinical hypocalcemia in dairy cows. *Vet J.* 2008a;176:50-7.

Goff JP. Immune suppression around the time of calving and the impact of metabolic disease. *Proceedings of the 15th World Buiatrics Congress 2008b July 6-11; Budapest/Ungarn.*

Goff JP, Reinhardt TA, Horst RL. Recurring hypocalcaemia of bovine parturient paresis is associated with failure to produce 1,26-dihydroxyvitamin D. *Endocrinology.* 1989;125:49.

Goff JP, Reinhardt TA, Horst RL. Enzymes and factors and action in normal controlling vitamin D metabolism and milk fever cows. *J Dairy Sci.* 1991;74:4022-32.

Goff JP, Horst RL, Jardon PW, Borelli C, Wedam J. Field trials of an oral calcium propionate paste as an aid to prevent milk fever in periparturient dairy cows. *J Dairy Sci.* 1996;79:378-83.

Goff JP, Horst RL. Oral administration of calcium salts for treatment of hypocalcemia in cattle. *J Dairy Sci.* 1993;76:101-8.

Goff JP, Horst RL, Jardon PW, Borelli C, Wedam J. Field trials of an oral calcium propionate paste as an aid to prevent milk fever in periparturient dairy cows. *J Dairy Sci.* 1996;79:378-83.

Goff JP, Horst RL. Effects of the addition of potassium or sodium, but not calcium, to prepartum rations on milk fever in dairy cows. *J Dairy Sci.* 1997;80:176-86.

Goff JP, Horst RL. Use of Hydrochloric acid as a source of Anions for Prevention of Milk Fever. *J Dairy Sci.* 1998;81:2874-80.

Goff JP, Horst RL. Role of acid-base physiology on the pathogenesis of parturient hypocalcaemia (milk fever)- the DCAD theory in principal and practice. *Acta Vet Scand Suppl.* 2003;97:51-6.

Goldhawk C , Chapinal N , Veira DM , Weary DM , von Keyserlingk MAG. Prepartum feeding behavior is an early indicator of subclinical ketosis. *J Dairy Sci.* 2009;92:4971-4977

Goldmann H. Beiträge zur Kenntnis der Bedeutung der meteorologischen Faktoren für Krankheitsbereitschaft, Krankheitsausbruch und Schwere der Erkrankung unserer Haustiere [Dissertation med. vet.]. Bern: Univ. Bern; 1941.

Goings RL, Jacobson NL, Beitz DC, Littledike, ET, Wiggers KD. Prevention of parturient paresis by a prepartum, calcium-deficient diet. *J Dairy Sci.* 1974;57:1184-7.

Grabherr H, Spolders M, Flachowsky G, Fürll M. Einfluss von Zeolith A auf die Futteraufnahme von trockenstehenden Milchkühen, auf den Mengen- und Spurenelementstoffwechsel im peripartalen Zeitraum sowie auf die Milchleistung in der folgenden Laktation. *Berl Münch Tierärztl Wochenschr.* 2008;121:41-52.

Graugnard DE, Moyes KM, Trevisi E, Khan MJ, Keisler D, Drackley JK et al.. Liver lipid content and inflammometabolic indices in peripartal dairy cows are altered in response to

prepartal energy intake and postpartal intramammary inflammatory challenge. J Dairy Sci. 2013 Feb;96(2):918-35.

Greupner H, Rossow N, Goldstein S, Jacobi U, Kirchner K, Bethe W. Gebärpareseprophylaxe mit Ammoniumchlorid. Mh Vet-Med. 1977;32:528-32.

Greenfield RB, Cecava MJ, Donkin SS. Changes in mRNA expression for gluconeogenic enzymes in liver of dairy cattle during the transition to lactation. J Dairy Sci. 2000 Jun;83(6):1228-36.

Gröhn YT, Erb HN, McCulloch CE, Saloniemi HS. Epidemiology of metabolic disorders in Dairy Cattle: Association among host characteristics, disease and production. J Dairy Sci. 1989;72:1876–85.

Grötzner E. Das Verhalten ausgewählter Serumparameter festliegender Kühe vor und nach konventioneller Therapie sowie in Verbindung mit einem Leberschutzpräparat. Prakt Tierarzt. 1975;12:742-51.

Grünberg W, Constable P, Schröder U, Staufenbiel R, Morin D, Rohn M. Phosphorus homeostasis in dairy cows with abomasal displacement or abomasal volvulus. J Vet Intern Med. 2005;19(6):894-8.

Grünberg W, Morin DE, Drackley JK, Constable PD. Effect of rapid intravenous administration of 50% dextrose solution on phosphorus homeostasis in postparturient dairy cows. J Vet Intern Med. 2006a;20(6):1471-8.

Grünberg W, Morin DE, Drackley JK, Barger AM, Constable PD. Effect of continuous intravenous administration of a 50% dextrose solution on phosphorus homeostasis in dairy cows. J Am Vet Med Assoc. 2006b;229(3):413-20.

Grünberg W, Staufenbiel R, Constable PD, Dann HM, Morin DE, Drackley JK. Liver phosphorus content in Holstein-Friesian cows during the transition period. J Dairy Sci. 2009;92:2106-17.

Gründer HD. Rezidivprophylaxe und Vorbeuge der hypokalzämischen Gebärparese des Rindes. Tierärztl Umschau. 1985;40:166-8.

Gründer HD. Aussagefähigkeit von Blutuntersuchungsbefunden. Prakt Tierarzt 1992; 73, Coll Vet XXII:12-7.

Grunert E, Andresen P. Festliegen vor, während und nach der Abkalbung. In: Grunert. E. Buiatrik, Bd. 1 Euterkrankheiten, Geburtshilfe und Gynäkologie, 5., überarb. u. erw. Aufl., Verlag M. & H. Schaper, Hannover 1996:186-90.

Guard C. Metabolic diseases: a herd approach. In: Rebhun, W. C. Diseases of dairy cattle Williams & Wilkins, Baltimore, Philadelphia 1995:497-502.

Gürtler H, Seidel H, Liebaug E. Prophylaxe der Gebärparese der Milchkuh durch Verabreichung hoher Dosen Vitamin D3. Mh Vet-Med. 1977;32:664-8.

Guzelbektes H, Sen I, Ok M, Constable PD, Boydak M, Coskun A. Serum amyloid A and haptoglobin concentrations and liver fat percentage in lactating dairy cows with abomasal displacement. J Vet Intern Med. 2010 Jan-Feb;24(1):213-9.

Hädrich G. Untersuchungen zur Entwicklung der Körperkondition, dem peripartalen Stoffwechsel und der Morbidität von Hochleistungskühen [Dissertation med. vet.]. Leipzig: Univ. Leipzig; 2007.

Hagen J. Antioxidative Kapazität, Haptoglobin und Tumornekrosefaktor- α in der Euterlymphe und im Blut bei Kühen mit akuten Mastitiden [Dissertation med. vet.]. Leipzig: Univ. Leipzig; 2011.

Hallgren W. "Gebärparese" Begriff, Name, Behandlung, Verhütung. Wien tierärztl Mschr. 1962;52:359-69.

Hammon HM, Stürmer G, Schneider F, Tuchscherer A, Blum H, Engelhard T, Genzel A, Staufenbiel R, Kanitz W. Performance and metabolic and endocrine changes with emphasis on glucose metabolism in high-yielding dairy cows with high and low fat content in liver after calving. J Dairy Sci. 2009 Apr;92(4):1554-66.

Hapke HJ, Ahlers D, Prigge E. Wirkung verschiedener Kalziumsalze bei Rindern. Dtsch tierärztl Wschr. 1971;78:628-34.

Hapke HJ, Dubowy M, Frank I. Verzögerte Kalziumwirkung. Dtsch tierärztl Wschr. 1994; 101:183-7.

Hauner H, Petruschke T, Russ M, Rohrig K, Eckel J. Effects of tumour necrosis factor alpha (TNF- α) on glucose transport and lipid metabolism of newly-differentiated human fat cells in cell culture. Diabetes. 1995;38:764-71.

Haßler A. Spurenelement- und antioxidativer Status bei Kühen mit Dislocatio abomasi und anderen Krankheiten [Dissertation med. vet.]. Leipzig: Univ. Leipzig; 2006.

Heckel F. Peripartaler Stoffwechsel- und Gesundheitsstatus sowie Fruchtbarkeit bei unterschiedlichen Milchleistungen bei Schwarzbunten Kühen. [Dissertation med. vet.]. Leipzig: Univ. Leipzig; 2009.

Herdt TH. Fatty liver in dairy cows. Vet Clin North Am, Food Animal Pract. 1988;4:269-89.

Herdt TH, O'Boyle N, Joshi NP, Sordillo LM. The potential interaction of obesity and inflammation in the metabolic response of cows to negative energy balance. In: Proceedings of 13th ICPD in farm animals. 2007; p.148- 52.

Higuchi H, Katoh N, Miyamoto T, Uchida E, Yuasa A, Takahashi K. Dexamethasone-induced haptoglobin release by calf liver parenchymal cells. Am J Vet Res. 1994 Aug;55(8):1080-5.

Hirvonen J, Huszenicza G, Kulcsar M, Pyorala S. Acute-phase response in dairy cows with acute postpartum metritis. Theriogenology. 1999 Apr 15;51(6):1071-83.

Hiss S, Weinkauff C, Hachenberg S, Sauerwein H. Short communication: relationship between metabolic status and the milk concentrations of haptoglobin and lactoferrin in dairy cows during early lactation *J Dairy Sci.* 2009;92:4439–43.

Höppe P. Macht uns das Wetter krank? In Proceedings der 5. Fortbildungstagung des KHM 30.- 31. Oktober 2003; Luzern Primary Care 4 (15–16):312-3.

Hoeben D, et al. Role of Endotoxin and TNF-Alpha in the pathogenesis of experimentally induced coliform mastitis in periparturient cows. *J Dairy Res.* 2000;67(4):503-14.

Hofer F. Unterliegen die Tiere Wettereinflüssen? *Wien Tierärztl Mschr.* 1948;35:552-5.

Hofmann W. Hypocalcämische Gebärpause, Milchfieber, Kalbfieber, Gebärkoma (Paresis puerperalis hypocalcaemica, Parturient paresis). In: Hofmann, W. Rinderkrankheiten Band 1: Innere und chirurgische Erkrankungen, Eugen Ulmer Verlag, Stuttgart 1992:290-316.

Hofmann W, El Amrousi S. Untersuchungen über das Festliegen der Rinder. 2. Mitteilung: Klinische und blutchemische Befunde. *Dtsch tierärztl Wschr.* 1970;77:73-6.

Hofmann W, El Amrousi S. Untersuchungen über das Festliegen der Rinder. 5. Mitteilung: Versuch einer medikamentösen Beeinflussung der Hypophosphorämie und des Festliegens bei atypischer Gebärpause. *Dtsch Tierärztl Wschr.* 1971;78:156-9.

Hoops M. Peripartaler Stoffwechsel und Morbidität bei Hochleistungskühen während eines Jahres [Dissertation med. vet.]. Leipzig: Univ. Leipzig; 2007.

Horst RL. Studies on Vitamin D and calcium metabolism in the parturient cow and the rat. [Doctoral Thesis]. Wisconsin: Univ. of Wisconsin; 1976.

Horst RL, Jørgensen NA. Elevated plasma cortisol during induced and spontaneous hypocalcemia in ruminants. *J Dairy Sci.* 1982;65:2332–7.

Horst RL, Goff JP, Reinhardt TA. Calcium and Vitamin D metabolism in the dairy cow. *J Dairy Sci.* 1994;77:1935–51.

Horst RL, Goff JP, Reinhardt TA, Buxton DR. Strategies for preventing milk fever in dairy cattle. *J Dairy Sci.* 1997;80:1269–80.

Horst RL, Goff JP, Mc Cluskey BJ. Prevalence of subclinical hypocalcaemia in US dairy operations. In: Proceedings of the int. Conference on Production Diseases in Farm Animals. 12th Int. Conf. On Prod. Diseases in Farm Animals. (CD-ROM) Michigan; 9 – 22 July 2004.

Hospes R, Wehrend A, Bostedt H. Differenzierung des atypischen Festliegens beim Rind und neue therapeutische Konzepte. Kongressband, 2. Leipziger Tierärztekongress, 17.-19.1.2002: 284-7.

Hospes R. Klinische und biochemische Befunde bei gebärparetischen Kühen. ATF-Fortbildung Reproduktionsmedizin Rind Modul 3: Internistische und chirurgische Probleme beim Rind, 8.-9.2.2003 in Gießen:8-10.

Hotamisligil GS, Peraldi P, Budavari A, Ellis R, White MF, Spiegelman BM. IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF- α and obesity-induced insulin resistance. *Science*. 1996;271:665-8.

Houe B, Østergaard S, Thilsing-Hansen T, Jørgensen RJ, Larsen T, Sørensen JT, Agger JF, Blom JY. Milk fever and subclinical hypocalcaemia – an evaluation of parameters on incidence risk, diagnosis, risk factors and biological effects as input for decision support system for disease control. *Acta Vet Scand*. 2001;42:1–29.

Huang JB, Ding Y, Huang DS, Zeng WK, Guan ZP, Zhang ML. RNA Interference Targeting p110 β Reduces Tumor Necrosis Factor-Alpha Production in Cellular Response to Wear Particles In vitro and Osteolysis In vivo. *Inflammation*. 2013 Oct;36(5):1041-54.

Hui W, Litherland GJ, Elias MS, Kitson GI, Cawston TE, Rowan AD, Young DA. Leptin produced by joint white adipose tissue induces cartilage degradation via upregulation and activation of matrix metalloproteinases. *Ann Rheum Dis*. 2012 Mar;71(3):455-62.

Hunt E, Blackwelder JT. Bovine parturient paresis (milk fever, hypocalcemia). In: Bradford P. Smith. *Large animal internal medicine*, 1. Aufl., Mosby, Inc 2002:1248-54.

Illek J, Doubek J. Hypokalzämie und Lebersteatose in der Ätiologie des Festliegens bei Milchkühen. Kongressband, 2. Leipziger Tierärztekongress, 17.-19.1.2002:301-2.

Inubushi T, Kawazoe A, Miyauchi M, Kudo Y, Ao M, Ishikado A, Makino T, Takata T. Molecular mechanisms of the inhibitory effects of bovine lactoferrin on lipopolysaccharide-mediated osteoclastogenesis. *J Biol Chem*. 2012 Jul 6;287(28):23527-36.

Janeway C, Travers P, Waldport M, Shlomchik M. *Immunobiology*, Fifth Edition. Garland Publishing, New York 2001, NY.

Jatzke N. Untersuchungen zum peripartalen Energie-Fett-Stoffwechsel bei Färsen mit unterschiedlicher Aufzuchtintensität. [Dissertation med. vet.]. Leipzig: Univ. Leipzig; 2010.

Jehle W. Behandlung der Gebärparese des Rindes mit hochdosiertem Kalzium [Dissertation med. vet.]. Zürich: Univ. Zürich; 2004.

Johnson JA, Beckman MJ, Pansini-Porta A, Christakos S, Bruns ME, Beitz DC, Horst RL, Reinhardt TA. Age and gender effects on 1,25-Dihydroxyvitamin D₃-regulated gene expression. *Exp Gerontol*. 1995;30:631.

Jonsson G. Ätiologie und Prophylaxe der Gebärparese des Rindes. *Übers Tierernährung*. 1979;7:193-216.

Jonsson NN, Fortes MR, Piper EK, Vankan DM, de Cisneros JP, Wittek T. Comparison of metabolic, hematological, and peripheral blood leukocyte cytokine profiles of dairy cows and heifers during the periparturient period. *J Dairy Sci*. 2013 Apr;96(4):2283-92.

Jonsgård K, Ødegaard SA, Øverby I. Oral administration of calcium gel in support of intravenous calcium therapy in parturient paresis in the cow. *Nord Vet-Med*. 1971;23:606-19.

Jongbloed AW, Valk H. Intensive animal production and environmental aspects with special reference to phosphorus. In: Wensing, T. (ed.) Production diseases in farm animals, 10th international conference 1998. Wageningen Press, The Netherlands:282-95.

Jönsson G, Pehrson B. Studies on the downer syndrome in dairy cows. Zbl Vet Med. 1969; A. 16(9):757–81.

Jorgensen NA. Combating milk fever. J Dairy Sci. 1974;57:933-44.

Jubb TF, Jerrett JV, Browning JW, Thomas KW. Haemoglobinuria and hypophosphataemia in postparturient dairy cows without dietary deficiency of phosphorus. Austr Vet J. 1990; 67(3):86–9.

Julien WE, Conrad HR, Redman DR. Influence of dietary protein on susceptibility to alert downer syndrome. J Dairy Sci. 1976;60(2):210–5.

Kankofer M. Antioxidative defence mechanisms against reactive oxygen species in bovine retained and not-retained placenta: activity of glutathione peroxidase, glutathione transferase, catalase and superoxide dismutase. Placenta. 2001a;22:466-72.

Kankofer M, Wiercinski J, Zerbe H. Prostaglandin E(2) 9-keto reductase activity in bovine retained and not retained placenta. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2002;66:413-7.

Kankofer M, Guz L. Is poly(ADP-ribose) polymerase involved in bovine placental retention? Domest Anim Endocrinol. 2003;25:61-7.

Kankofer M, Guz L, Wiercinski J. Poly(ADP-ribose) glycohydrolase in bovine retained and not retained placenta. Reprod Domest Anim. 2004;39:39-42.

Kao YH, Chen YC, Cheng CC, Lee TI, Chen YJ, Chen SA. Tumor necrosis factor alpha decreases sarcoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase expressions via the promoter methylation in cardiomyocytes. Crit Care Med. 2010 Jan;38(1):331-2.

Katoh N. Relevance of Apolipoproteins in the Development of fatty liver and fatty liver-related peripartum diseases in dairy cows. J Vet Med Sci. 2002;64(4):293–307.

Kehrle S. Einsatz verschiedener Präparationen eines Extraktes von Solanum glaucophyllum zur Prävention der hypocalcämischen Gebärgarese des Rindes [Dissertation med. vet.]. München: Ludwig-Maximilian-Univ. München; 2011.

Keller P. Serumenzyme beim Rind: Organanalysen und Normalwerte. Schweiz Arch Tierheilkd. 1971;113(11):615-26.

Keller P, Martig J, Gerber H, Pauli B. Beitrag zum Verhalten einiger Serumenzyme bei stoffwechselbedingten Geburtsfolgekrankheiten des Rindes. Schweiz Arch Tierheilk. 1972; 114:157-66.

Kimura K, Reinhardt TA, Goff JP. Parturition and hypocalcemia blunts calcium signals in immune cells. J Dairy Sci. 2006;89:2588-95.

Kolb E. Neuere ernährungsbiochemische Erkenntnisse zur Entstehung und Verhütung der

Gebärparese. Mh Vet-Med. 1979;34:65-9.

Kolb, E. Verdauungsphysiologische Gesichtspunkte der Entstehung und der Verhütung der Hypokalzämie und der Hypomagnesämie der Wiederkäuer. Tierzucht. 1983;37:235-7.

Koller A, Reist M, Blum JW, Küpfer U. Time empty and ketone body status in the early postpartum period of dairy cows. Reprod Dom Anim. 2003;38:41-9.

Kraft W. Serum-Lipide. In: Kraft, W., Dürr, U. Klinische Labordiagnostik in der Tiermedizin, 2. Auflage, Schattauer, Stuttgart, New York 1995a:141-3.

Kraft W. Skelettmuskulatur, Knochen, Kalzium-, Phosphor-, Magnesiumstoffwechsel. In: Kraft, W., Dürr, U. Klinische Labordiagnostik in der Tiermedizin, 2. Auflage, Schattauer, Stuttgart, New York 1995b:216-23.

Kraft W, Dürr UM. Klinische Labordiagnostik in der Tiermedizin. Stuttgart: Schattauer Verlagsgesellschaft GmbH; 2005.

Kraft W, Fürll M, Bostedt H, Heinritzi K. Skelettmuskulatur, Knochen, Kalzium-, Phosphor-, Magnesiumstoffwechsel. In: Kraft W, Dürr UM (Hrsg.). Klinische Labordiagnostik in der Tiermedizin. 6. komplett erweiterte und aktualisierte Auflage Stuttgart/ New York: Schattauer; 2005:268.

Kraft W, Hofmann W. Hypophosphorämie bei festliegenden Rindern. Dtsch Tierärztl Wschr. 1967;74:638-41.

Kretzschmar AM. Die Aktivität der γ -Glutamyltransferase im Serum des Rindes - eine retrospektive Studie [Dissertation med. vet.]. Leipzig: Univ. Leipzig; 2008.

Kroker R. Behandlung von Lebererkrankungen. In: Löscher W, Ungemach FR, Kroker R. Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren, 5., neubearb. Aufl., Blackwell Verlag GmbH, Berlin-Wien 2002:178-9.

Kümper H. Aspirationspneumonie und andere Komplikationen infolge oraler Applikation von Kalziumchloridgel bei der Milchkuh. In: Collegium veterinarium XXIII; 1992:19-23.

Kumar SP, Honnappa TG, Pampapathi G, Setty DRL, Jayadevappa SM. Successful treatment of downer cow syndrome in a crossbred cow - a case report. Indianvet J. 1992;69:940-1.

Kumar S, Rizvi M. Prognostic serum tumor necrosis factor alpha in paediatric patients with sepsis. J Infect Dev Ctries. 2009;3(6):437-41.

Kushibiki S. Tumor necrosis factor- α -induced inflammatory responses in cattle. Anim Sci J. 2011 Aug;82(4):504-11.

Kvart C, Björnsell KA, Larsson L. Parturient paresis in the cow. Acta Vet Scand. 1982;23:184-96.

Kvart C, Larsson L. An alternative regimen for calcium treatment of parturient paresis based on clinical signs. J Vet Med A. 1987;34:684-9.

Lachmann G. Zur Klinik des hypophosphatämischen Festliegens der Milchkuh und der Therapie mit dem neuen Phosphorpräparat Ursolyt P®. *Mh Vet-Med.* 1980;35:59-63.

LaManna JC, Salem N, Puchowicz M, Erokwu B, Koppaka S, Flask C, Lee Z. Ketones suppress brain glucose consumption. *Adv Exp Med Biol.* 2009;645:301-6.

Larsson L, Björnell KA, Kvart C, Öhman S. Clinical signs and serum ionized calcium in parturient paretic cows. *Zbl Vet Med.A.* 1983;30:401-9.

LeBlanc S. Monitoring metabolic health of dairy cattle in the transition period. *J Reprod Dev.* 2010 Jan;56 Suppl:S29-35.

Lesch S. Untersuchungen zum peripartalen Festliegen von Kühen der Rassen Fleckvieh und Holstein-Friesian [Dissertation med. vet.]. Berlin: Freie Univ. Berlin; 2004.

Li G, Barrett EJ, Barrett MO, Cao W, Liu Z. Tumor Necrosis Factor- α induces Insulin Resistance in Endothelial Cells via a p38 Mitogen-Activated Protein Kinase-Dependent Pathway. *Endocrinol.* 2007;148(7):3356-63.

Liebetrau R, Oetzel H, Rödiger W, Seidel H, Steit, J, Trommer F. Klinische und biochemische Untersuchungen an festliegenden Milchkühen. *Mh Vet-Med.* 1975;30:324-31.

Liesegang A, Eicher R, Kraenzlin M, Rüschi P, Wanner M, Riond JL. Determination of bone markers in dairy cows with parturient paresis. *Schweiz Arch Tierheilkd.* 1998;140(10):405-11.

Liesegang A. Possibilities of monitoring bone metabolism in ruminants – an overview of the methods in use. In: Thilising-Hansen T, Hansen SS, Enemark J, Jørgensen R (Hrsg.). *Proceedings: Hypocalcaemia, acidosis and calcium homeostasis. An Abildgaard Symposium held at the Royal Veterinary and Agricultural University, Copenhagen, Denmark; 16. + 17.08.2001:22-9.*

Liesegang A, Chiappi C, Risteli J, Kessler J, Hess HD. Influence of different calcium contents in diets supplemented with anionic salts on bone metabolism in periparturient dairy cows. *J Anim Physiol Anim Nutr.* 2007a;91(3-4):1439-46.

Liesegang A, Riner K, Boos A. Effects of gestation and lactation on vitamin D receptor amounts in goats and sheep. *Domest Anim Endocrinol.* 2007b;33(2):190-202.

Littlejohn ET, Young WC, Beitz DC. Common metabolic diseases of cattle: Ketosis, Milk fever, grass tetany, and downer cow complex. *J Dairy Sci.* 1981;64:1465-82.

Locher L, Sattler T, Wittek T. Die Bedeutung, Erhebung und Bewertung des antioxidativen Status bei landwirtschaftlichen Nutztieren. *Berl Münch Tierärztl Wschr.* 2011;124:419-31.

Lofgren P, Van Harleman V, Reynisdóttir S, Naslund E, Ryden M, Rossner S, Arner P. Secretion of tumor necrosis factor- α shows a strong relationship to insulin-stimulated glucose transport in human adipose tissue. *Diabetes.* 2000;49:688-92.

Lor JJ, Everts RE, Bionaz M, Dann HM, Morin DE, Oliviera R, Rodriguez-Saz SL, Drackley JK, Lewin HA. Nutrition-induced ketosis alters metabolic and signaling gene networks in liver of periparturient dairy cows. *Physiol genomics* 2007;10:188-92.

Lopez H, Kanitz FD, Moreira VR, Wiltbank MC, Satter LD. Effect of dietary phosphorus on performance of lactating dairy cows: Milk production and cow health. J Dairy Sci. 2004;87:139–45.

Lotthammer KH. Gesundheits- und Fruchtbarkeitsstörungen beim Milchrind. Klinisch-chemische Untersuchungen als Hilfsmittel zur Herdendiagnostik (Klärung der Ursachen). Tierärztl Prax. 1981;9:541-51.

Mahlkow-Nerge K. Gesunderhaltung der Hochleistungskuh durch gezielte Fütterungsmaßnahmen. Großtierpraxis. 2003;4:08:17-27.

Malz C, Meyer C. Neue Aspekte zur Pathogenese und Therapie der hypocalcämischen Gebärpärese. Prakt Tierarzt. 1992;73:507-15.

Markusfeld O. Parturition disease complex of the high-yielding dairy cow. Acta Vet Scand. 1993;89:9–15.

Martens H. Die Konzentration von Mineralstoffen im Plasma von Wiederkäuern: Geeigneter Parameter zur Beurteilung der Mineralstoffversorgung? Tierärztl Umschau. 1995;50:321-6.

Martens H, Schweigel M. pathophysiology of grass tetany and other hypomagnesemias. Implications for clinical management. Vet Clin North Am Food Anim Pract. 2000;16:339-68.

Martens H. Grundlagen der Wiederkäuerverdauung: Anpassungsmechanismen und aktuelle Probleme. Vortragszusammenfassung BPT-Fortbildungsveranstaltung Fütterung der Milchkuh 1.-2. Juni 2000, Augsburg: 1-9.

Martens H. The dairy cow: Physiological facts and concerns. In: Proceedings of 13th ICPD in farm animals. 2007; p. 26- 42.

Martig J. Hypokalzämische Gebärlähmung. In: Dirksen, G., Gründer, H-D., Stöber, M. (Hrsg.) Innere Medizin und Chirurgie des Rindes. Als „Krankheiten des Rindes“ begr. von G. Rosenberger, 4., vollst. neubearb. Auflage, Verlag Parey, Berlin 2002:1245-54.

Mayer D. Die Rolle des PHEX-Gens [Dissertation med. vet.]. München: Ludwig-Maximilian-Univ. München; 2004.

McNair J, Elliott CT, Mackie DP. Development of a sensitive and specific time resolved fluorimetric immunoassay for the bovine acute phase protein haptoglobin (Hp). J Immunol Methods. 1995 Aug 18;184(2):199-205.

Melendez P, Marin MP, Robles J, Rios C, Duchens M, Archbald L. Relationship between serum nonesterified fatty acids at calving and the incidence of periparturient diseases in Holstein dairy cows. Theriogenology. 2009 Oct 1;72(6):826-33.

Menard L, Thomson A. Milk fever and alert downer cows: Does hypophosphatemia affect the treatment response? Can Vet J. 2007;48:487-91.

Metzner M, Klee W. Bedeutung klinischer Beobachtungen und alternative Verfahren zum Aufstellen der Tiere. Vet-Med Report. 2003; 27 Sonderausgabe V4, 4.

Metzner M, Klee W. Klinische Befunde und Serumparameter bei festliegenden Kühen unter besonderer Berücksichtigung der Serumphosphatkonzentration. *Tierärztl Umschau*. 2005;60:13–22.

Miller JK, Sampson J, Candeias LP, Bramley PM, Riceevans CA. Antioxidant activities of carotenes and xanthophylls. *FEBS Lett*. 1996; 384: 240-2.

Moreira VR, Zeringue LK, Williams CC, Leonardi C, Mc Comick ME. Influence of calcium and phosphorus feeding on markers of bone metabolism in transition cows. *J Dairy Sci*. 2009;92 :5189–98

Morimatsu M, Syuto B, Shimada N, Fujinaga T, Yamamoto S, Saito M, et al. Isolation and characterization of bovine haptoglobin from acute phase sera. *J Biol Chem*. 1991 Jun 25a;266(18):11833-7.

Morrow DA, Hillman D, Dode AW. Clinical investigation of a dairy herd with fat cow syndrome. *J Am Vet Med Assoc*. 1979;174:161.

Mullen PA. Milk fever: a case against polypharmacy solutions. *Vet Rec*. 1977;101:405-7.

Mullen PA. Clinical and biochemical responses to the treatment of milk fever. *Vet Rec*. 1975;97:87-92.

Murondoti A, Jorritsma R, Beynen AC, Wensing T, Geelen MJ. Unrestricted feed intake during the dry period impairs the postpartum oxidation and synthesis of fatty acids in the liver of dairy cows. *J Dairy Sci*. 2004 Mar;87(3):672-9.

Nazifi S, Esmailnezhad Z, Haghkhah M, Ghadirian S, Mirzaei A. Acute phase response in lame cattle with interdigital dermatitis. *World J Microbiol Biotechnol*. 2012 Apr;28(4):1791-6.

Nielsen BH, Jacobsen S, Andersen PH, Niewold TA, Heegaard PM. Acute phase protein concentrations in serum and milk from healthy cows, cows with clinical mastitis and cows with extramammary inflammatory conditions. *Vet Rec*. 2004;154:361-5.

Neutzsky-Wulff AV, Sørensen MG, Kocijancic D, Leeming DJ, Dziegiel MH, Karsdal MA, Henriksen K. Alterations in osteoclast function and phenotype induced by different inhibitors of bone resorption--implications for osteoclast quality. *BMC Musculoskelet Disord*. 2010 Jun 1;11:109.

Newby NC, Pearl DL, Leblanc SJ, Leslie KE, von Keyserlingk MA, Duffield TF. Effects of meloxicam on milk production, behavior, and feed intake in dairy cows following assisted calving. *J Dairy Sci*. 2013 Jun;96(6):3682-8.

Newman KD, Anderson DE, Silveira F. One-step laparoscopic abomasopexy for correction of left-sided displacement of the abomasum in dairy cows. *J Am Vet Med Assoc*. 2005 Oct 1;227(7):1142-7.

Nguyen, M.T., H. Satoh, S. Favelyukis, J. Babendure, T. Imamura, J. Sbodio, J. Zalevsky, B. Dahiyat, Nai-Wen Chi, and J.M. Olefsky. 2005. JNK and TNF-a

mediate free fatty acid-induced insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes. J Biochemistry. Manuscript M504611200 August 5, 2005.

Oetzel GR. Parturient paresis and hypocalcemia in ruminant livestock. Vet Clin North Am, Food Animal Pract. 1988;4:351-64.

Oetzel GH. Meta-Analysis of nutritional risk factors for milk fever in dairy cattle. J Dairy Sci. 1991;74:3900-12.

Oetzel GR. Effects of calcium chloride gel treatment in dairy cows on incidence of periparturient diseases. J Am Vet Med Assoc. 1996;209:958-61.

Oetzel GR. The dietary cation-anion difference concept in dairy cattle nutrition: possibilities and pitfalls. Keynote Lectures, XXII World Buiatrics Congress, 18.-23.8.2002, Hannover, 198-208.

Oetzel GR, Fürll M, Schoon HA. The influence of various calcium chloride formulations on the Ca resorption and excretion as well as tolerance in cows. In: Wensing, T. (ed.) Production diseases in farm animals, 10th international conference 1998 Wageningen Press, The Netherlands:322.

Oetzel GR, Goff JP. Milk fever (parturient paresis) in cows, ewes, and doe goats. In: Howard, J. L. (ed) Current veterinary therapy, 4. Aufl., W. B. Saunders Company 1999:215-8.

Onapito JS, Raffae MR, Cox VS. Pressure-induced changes in fibular motor nerve conduction velocity and fibularis (peroneus) tertius muscle-evoked potentials in a goat model of the downer cow syndrome. Am J Vet Res. 1986;47(8):1741-50.

Pate JL, Keyes PL. Immune cells in the corpus luteum: friends or foes? Reproduction. 2001 Nov;122(5):665-76.

Pearson EG. Diseases of the hepatobiliary system. In: Smith BP, editor. Large animal medicine. 3. ed. St. Louis London Philadelphia Sydney Toronto: Mosby; 2002.790-823.

Pehrson B. Studien über das Festliegen („Downer-Syndrom“) bei Milchkühen. In: Gropp J, Ribbeck R (Hrsg.). Atypisches Festliegen beim Rind. Kongressband Internationaler Workshop. 2. Leipziger Tierärztekongress. 17.-19.01.2002; ISBN: 3-00-008948-9; 2002:308.

Pehrson B, Svensson C, Jonsson M. A comparative study of the effectiveness of calcium propionate and calcium chloride for the prevention of parturient paresis. J Dairy Sci. 1998;81:2011-6.

Pernthaner G, Hiess G, Glawischnig E. Einfluß von per os appliziertem Kalziumchlorid auf die Mineralstoffkonzentrationen und Enzymaktivitäten im Plasma gesunder Kalbinnen. Wien Tierärztl Mschr. 1996;83:73-9.

Petersen HH, Nielsen JP, Heegaard PM. Application of acute phase protein measurements in veterinary clinical chemistry. Vet Res. 2004 Mar;35(2):163-87.

Pevec T. Dexamethason-21-isonicotinat als Begleittherapie bei Kühen mit Systemic Inflammatory Response Syndrome [Dissertation med. vet.]. Leipzig: Univ. Leipzig; 2007.

Pfeffer E. Wieviel Phosphor braucht die Kuh? Kongressband, 2. Leipziger Tierärztekongress, 17.-19.1.2002:262-5.

Pfeffer E, Pauen A, Haverkamp R. Changes in retention of P and Ca and courses of blood plasmaconcentrations of inorganic phosphate and calcium in dairy goats following a change in P supply from reduced to adequate in combination with adequate or high Ca intake. J Anim Physiol A Nutr. 1993;69:22-8.

Philippo M, Reid GW, Nevison IM. Parturient hypocalcaemia in dairy cows: Effects of dietary acidity on plasma minerals and calciotropic hormones. Vet Sci. 1994;56:303-9.

Pichon S. Analyse von Festliegerursachen von Kühen-Eine Praxisstudie [Dissertation med. vet.]. Leipzig: Univ. Leipzig; 2008.

Pichon S, Fürll M. Beeinflussung des Therapieerfolgs bei Gebärpause durch die einmalige zusätzliche Gabe von Glukokortikoiden. Kleintierpraxis. 2012;20:5-11.

Pietzsch H. Diagnostische Bedeutung der Plasmaphosphatase und des Haptoglobins beim Rind [Dissertation med. vet.]. Leipzig: Univ. Leipzig; 2010.

Plumb DC. Calcium. In: Plumb, D. C. Veterinary Drug Handbook 4. Auflage, Iowa State Press 2002:117-22.

Porzig S. Untersuchungen zum antioxidativen Status von Kühen und deren neugeborenen Kälbern [Dissertation med. vet.]. München: Ludwig-Maximilian-Univ. München; 2004.

Prins JB, Niesler CU, Winterford CM, Bright NA, Siddle K, O'Rahilly S, Walker NI, Cameron DP. Tumor necrosis factor- α induces apoptosis of human adipose cells. Diabetes. 1997 Dec;46(12):1939-44.

Puntenney SB. The Effect of Prepartum Anionic Diets on Cortisol, Adiponectin, and Tumour Necrosis Factor- α Expression at Varying Levels of Body Mass Index in Preparturient Dairy Cows; Implications for Insulin Resistance. [Dissertation med. vet.]. Portland: Oregon state univ.; 2006.

Pyörälä E, Pyörälä S, Mero M, Adlercreutz H. Oestrogens and milk fever-is there a link? Acta Vet Scand. 1992 ;3 :335-9.

Queen WG, Miller GY, Masterson MA. Effects of oral administration of a calcium-containing gel on serum calcium concentration in postparturient dairy cows. J Am Vet Med Assoc. 1993; 202:607-9.

Radicke H. Untersuchungen über biometeorologische Einflüsse auf Geburtszeitpunkt und Milchfieber. Tierärztl. Umschau. 1966;21:235 – 9.

Radostits OM, Gay CG, Blood DC, Hinchcliff KW. Parturient paresis (milk fever). In: Radostits. O. M., Gay, C. G., Blood, D. C., Hinchcliff, K. W. Veterinary Medicine. A

textbook of the diseases of cattle, sheep, pigs, goats and horses, 9th ed., W. B. Saunders, London 2000;1420-35.

Ranjan R, Swarup D, Naresh R, Patra RC. Enhanced erythrocytic peroxides and reduced plasma ascorbic acid, and alteration in blood trace elements level in dairy cows with mastitis. *Vet Res Comm.* 2005; 29: 27-34.

Re R, Pellegrini N, Proteggente A, Pannala A, Yang M, Riceevans C. Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay. *Free Rad Biol Med.* 1999; 9-10: 1231-7.

Reid I, Roberts J. Fatty liver in dairy cows. *In Practice.* 1982;4:164-9.

Reinhardt TA, Horst RL, Goff JP. Calcium, phosphorus, and magnesium homeostasis in ruminants. *Vet Clin North Am, Food Animal Pract.* 1988 ;4:331-50.

Reinhardt TA, Lippolis JD, McCluskey BJ, Goff JP, Horst RL. Prevalence of subclinical hypocalcemia in dairy herds. *Vet J.* 2011 Apr;188(1):122-4.

Reiter R. *Meteorobiologie und Elektrizität der Atmosphäre.* Akadem. Verl.-Ges. Geest & Portig, Leipzig 1960.

Richter H. Haptoglobin in domestic mammals. III. Haptoglobin content in blood plasma and serum in ruminants and pigs under various physiological conditions. *Arch Exp Veterinarmed.* 1974;28(4):505-19.

Riederer L. Therapieresistentes Festliegen bei der Kuh- ein Praxisbericht. *Der Prakt Tiera.* 2011;92:525-8.

Rinaldi M, Li RW, Bannerman DD, Daniels KM, Evock-Clover C, Silva MV, Paape MJ, Van Ryssen B, Burvenich C, Capuco AV. A sentinel function for teat tissues in dairy cows: dominant innate immune response elements define early response to *E. coli* mastitis. *Funct Integr Genomics.* 2010 Mar;10(1):21-38.

Ringarp N, Rydberg C, Damberg O, Boström B. Versuch einer vorbeugenden Behandlung der Puerperalparese bei Kühen mittels peroraler Zufuhr von Kalziumchlorid-Gel. *Zentralblatt für Veterinärmedizin* 1967;14:242-51.

Rings MB, Rings DM, Welker B. Milk fever: Seeking new solutions to an old problem. *Food Anim Comp.* 1997;19(8):175–80.

Riond JL, Liesegang A, Wanner M, Kaiser C, Doebeli M, Joller-Jemelka HI. Effects of EDTA-induced hypocalcemia and stress on plasma TNF- α , IL-1-ra, G-CSF, GM-CSF and S-100 in dairy cows. *Vet Res Com.* 1999;23:299-306.

Riond JL. Animal nutrition and acid-base balance. *Eur J Nutr.* 2001;40:245–54.

Roche JR. Nutrition of the pasture-based transition cow. In: Thilsing-Hansen T, Hansen SS, Enemark J, Jørgensen R (Hrsg.). *Proceedings: Hypocalcaemia, acidosis and calcium homeostasis. An Abildgaard Symposium held at the Royal Veterinary and Agricultural University, Copenhagen, Denmark; 16. + 17.08.2001:63–91.*

Roche JR, Berry PD. Periparturient Climatic, Animal, and Management Factors Influencing the Incidence of Milk Fever in Grazing Systems. *J Dairy Sci.* 2006;89(7):2775-83

Roche JR, Friggens NC, Kay JK, Fisher MW, Stafford KJ, Berry DP. Invited review: Body condition score and its association with dairy cow productivity, health, and welfare. *J. Dairy Sci.* 2009;92:5769–5801

Røntved CM, Andersen JB, Dernfalk J, Ingvarsen KL. Effects of diet energy density and milking frequency in early lactation on tumor necrosis factor alpha responsiveness in dairy cows. *Vet immu.* 2005;104(3-4):171-81.

Roesch V. Untersuchungen zur Gebärparese bei Fleckviehkühen unter besonderer Berücksichtigung ausgewählter Parameter des Energiestoffwechsels und der Leberfunktion [Dissertation med. vet.]. Gießen: Justus-Liebig-Univ. Gießen; 2000.

Rollin E, Berghaus RD, Rapnicki P, Godden SM, Overton MW. The effect of injectable butaphosphan and cyanocobalamin on postpartum serum beta-hydroxybutyrate, calcium, and phosphorus concentrations in dairy cattle. *J Dairy Sci.* 2010 Mar;93(3):978-87.

Ropstad E, Ormsettrø, Refsdal AO. Postpartum reproductive performance in dairy cows in relation to phosphorus status. *Acta Vet Scand.* 1988;29:347–56.

Rossow N, Staufienbiel R, Schulz J. Gestaltung der Trockenstehperiode zur Verhütung von Stoffwechsel- und Fertilitätsstörungen bei Milchkühen. *Mh Vet-Med.* 1990;45:426-31.

Rossow N, Bolduan G. Fettmobilisationssyndrom der Milchkuh. In: Rossow N, Bolduan G. Stoffwechselstörungen bei Haustieren Gustav Fischer Verlag, Jena, Stuttgart 1994a:51-9.

Rossow N, Bolduan G. Gebärparese des Rindes. In: Rossow N, Bolduan G. Stoffwechselstörungen bei Haustieren. Gustav Fischer Verlag, Jena, Stuttgart 1994b:102-7.

Rossow N, Fichtner R. Ätiologie und Pathogenese generalisierter Osteopathien bei Mastrindern. *Mh Vet Med.* 1977;33:844–50.

Rossow N. Fettmobilisationssyndrom der Milchkuh. Data service Paretz GmbH, 2006.

Rottmann S. Einfluss von nichtsteroidalen Antiphlogistika (NSAID) auf hämatologische und klinisch-chemische Parameter bei Rindern mit Dystokie [Dissertation med. vet.]. Leipzig: Univ. Leipzig; 2006.

Rude RK. Magnesium deficiency: a cause of heterogenous disease in humans. *J Bone Miner Res;*13:749-58.

Rukkamsuk T, Wensing T, Geelen MJ. Effect of overfeeding during the dry period on the rate of esterification in adipose tissue of dairy cows during the periparturient period. *J Dairy Sci.* 1999 Jun;82(6):1164-9.

Saalfeld K. Untersuchungen zur Therapie der Gebärparese. *Tierärztl Umsch.* 1974;29:259-65.

Sachs M. Fütterungsprophylaxe von Stoffwechselstörungen bei Hochleistungskühen. *Prakt Tierarzt*. 1987; 69, Coll Vet XVIII:68-70.

Sadri H, Bruckmaier RM, Rahmani HR, Ghorbani GR, Morel I, van Dorland HA. Gene expression of tumour necrosis factor and insulin signalling-related factors in subcutaneous adipose tissue during the dry period and in early lactation in dairy cows. *J Anim Physiol Anim Nutr*. 2010 Oct;94(5):194-202.

Saini PK, Riaz M, Weibert DW, Eckersall PD, Young CR, Stanker LH, et al. Development of a simple enzyme immunoassay for blood haptoglobin concentration in cattle and its application in improving food safety. *Am J Vet Res*. 1998 Sep;59(9):1101-7.

Samiei A, Liang JB, Ghorbani GR, Hirooka H, Yaakub H, Tabatabaei M. An evaluation of beta-hydroxybutyrate in milk and blood for prediction of subclinical ketosis in dairy cows. *Pol J Vet Sci*. 2010;13(2):349-56.

Sansom BF, Manston R, Vagg MJ. Magnesium and milk fever. *Vet Rec*. 1983;112:447-9.

Sattler T, Fürll M. Antioxidative status (SOD, GPX) of cows with displaced abomasum, clinical significance and influence of the treatment with antioxidants. *Proc. XXIIth World Buiatrics Congr. Hannover;2002:31*.

Sattler T, Fürll M. Creatine kinase and aspartate aminotransferase in cows as indicators for endometritis. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med*. 2004;51:132-7.

Schäfer M. Stoffwechsel und Stoffwechselstörungen in der Hochträchtigkeit und im peripartalen Zeitraum. In: Busch W, Schulz J. *Geburtshilfe bei Haustieren*. Gustav Fischer Verlag, Jena 1993:131-50.

Schnier C, Hielm S, Saloniemi HS. Comparison of the disease incidences of dairy cows kept in cold and warm loose-housing systems. *Prev. Vet. Med*. 2002;53(4):247-61.

Schönfelder A, Schrödl W, Krüger M, Richter A, Sobiraj A. Dynamik des Akute-Phase-Proteins Haptoglobin bei Rindern mit Spontangeburt und solchen mit Schnittentbindungen mit oder ohne Torsio uteri intra partum. *Berl.Münch.Tierärztl.Wschr*. 2005;118:240–6.

Schültken A, Moll G. Effizienz einer oralen Prophylaxe der hypocalcämischen Gebärpause mit der Calciumchlorid-Öl-Emulsion Calol® in der Praxis. *Prakt Tierarzt*. 1998;79:150-61.

Schwartau K. Peripartale hämatologische und klinisch-chemische Blutuntersuchungen zur Frühdiagnostik der Dislocatio abomasi, Gebärpause, Retentio secundinarum und Mastitis bei Milchkühen [Dissertation med. vet.]. Leipzig: Univ. Leipzig; 2012.

Seidel H, Schröter J. Mineralstoffbestimmungen im Serum sowie in der Milch von festliegenden Rindern. *Mh Vet Med*. 1966;21:606–13.

Seidel H, Pufe M, Müller I, Grün E, Kolb E, Schuhmacher U. Verlaufsuntersuchungen zum Verhalten einiger biochemischer und physiologischer Parameter im geburtsnahen Zeitraum der Milchkühe. *Arch Exper Vet Med*. 1973;27:590-600.

Seidel H, Schröter J. Die differentialdiagnostische Bedeutung der Bestimmung von Kalzium und anorganischem Phosphor bei der Gebärparese. *Mh Vet-Med.* 1977;32:137-40.

Seifi HA, Mohri M, Farzaneh N, Nemati H, Nejhad SV. Effects of anionic salts supplementation on blood pH and mineral status, energy metabolism, reproduction and production in transition dairy cows. *Res Vet Sci.* 2010 Aug;89(1):72-7.

Sheffield CL, Kamps-Holtzapfel C, DeLoach JR, Stanker LH. Production and characterization of a monoclonal antibody against bovine haptoglobin and its use in an ELISA. *Vet Immunol Immunopathol.* 1994 Aug;42(2):171-83.

Shwartz G, Hill KL, VanBaale MJ, Baumgard LH. Effects of flunixin meglumine on pyrexia and bioenergetic variables in postparturient dairy cows. *J Dairy Sci.* 2008;92:1963–1970.

Siebenaller C. Untersuchungen zum peripartalen Festliegen bei Milchkühen in Mittelgebirgsbetrieben [Dissertation med. vet.]. Leipzig: Univ. Leipzig; 2011.

Silbernagl S, Despopoulos A. Endokrines System und Hormone. Taschenatlas der Physiologie. 4. Aufl. Stuttgart/ New York: Georg Thieme Verlag. Deutscher Taschenbuch Verlag; 1991:246–54.

Simesen E. The relationship between weather and incidence of parturient paresis and mastitis in dairy cows. *Nord Vet Med.* 1974 Jun;26(6):382-6.

Sjollema B. Wesen und Therapie der Paresis puerperalis und der Symptomengruppen, die damit verwandt sind. *Dtsch tierärztl Wschr.* 1929;37:17-2.

Skinner JG, Brown RA, Roberts L. Bovine haptoglobin response in clinically defined field conditions. *Vet Rec.* 1991 Feb 16;128(7):147-9.

Sohn EJ, Paape MJ, Connor EE, Bannerman DD, Fetterer RH, Peters RR. Bacterial lipopolysaccharide stimulates bovine neutrophil production of TNF- α , IL-1 β , IL-12 and IFN- γ . *Vet Res.* 2007;38:809-18.

Sordillo LM, Contreras GA, Aitken SL. Metabolic factors affecting the inflammatory response of periparturient dairy cows. *Anim Health Res Rev.* 2009 Jun;10(1):53-63.

Staufenbiel R. Hinweise zur Therapie der Gebärparese der Milchkuh, Teil 1. *Veterinär Spiegel.* 1999a;1:44-50.

Staufenbiel R. Hinweise zur Therapie der Gebärparese der Milchkuh, Teil 2. *Veterinär Spiegel.* 1999b;2:159-62.

Staufenbiel R. Prophylaxe der Gebärparese, Teil 2. *Veterinär Spiegel.* 2000;4:58-61.

Staufenbiel R. Stoffwechselüberwachung der Milchkuhherde, Teil 1. *Großtierpraxis.* 2001(12):5-21.

Staufenbiel R. Stoffwechselüberwachung der Milchkuhherde, Teil 2. *Großtierpraxis.* 2002a(3):01:5-13.

Staufenbiel R. Gebärparese des Rindes. Neue Aspekte zum klinischen Bild und zur Therapie. Vet-Med Report 2002b(26), Sonderausgabe V6:12.

Staufenbiel R, Lügner D, Lügner E, Dargel D, Rossow N. Zur Beurteilung des Leberfettgehaltes bei der Milchkuh. Mh Vet-Med. 1991; 6:798.

Staufenbiel R, Dallmeyer M, Horner S. Hinweise zur Therapie des atypischen Festliegens. In: Gropp J, Ribbeck R (Hrsg.). Atypisches Festliegen beim Rind. Kongressband Internationaler Workshop. 2. Leipziger Tierärztekongress. 17.-19.01.2002a; ISBN: 3-00-008948-9; 2002:288-91.

Staufenbiel R, Dallmeyer M, Horner S, Gelfert CC. Gebärparese des Rindes. Neue Aspekte zum klinischen Bild und zur Therapie. Vortragszusammenfassungen BPT-Kongress 2002b, 7.-10.11.2002, Nürnberg:61-6.

Staufenbiel R, Arndt G, Schröder U, Gelfert CC. Body condition and metabolic stability as the basis for high milk yield and undisturbed fertility in dairy cows – a contribution for deduction of reference values. Dtsche Tierärztl Wochenschr. 2004;111(5):214-20.

Staufenbiel R, Ahmed MM, Baumgartner W, Gelfert CC. The use biochemical and hepatic parameters to predict treatment outcome of dairy cows suffering from the displacement of the abomasum. Dtsch Tierärztl Wochenschr. 2007;114(6):225-30.

Stengärde L, Tråvén M, Emanuelson U, Holtenius K, Hultgren J, Niskanen R. Metabolic profiles in five high-producing Swedish dairy herds with a history of abomasal displacement and ketosis. Acta Vet Scand. 2008;50:31

Stevensen JB, Olson WG. Free fatty acid-induced hypocalcaemia in food-deprived dairy cattle. Am J Vet Res. 1984; 45(11):2448-50.

Stöber M. Hypokalzämische Gebärlähmung (Milch- oder Kalbefieber). In: Rosenberger, G. (Hrsg.) Krankheiten des Rindes 2. unveränd. Aufl., Verlag Paul Parey, Berlin, Hamburg 1978a:1009-24.

Stöber M. Puerperales Leberkoma. In: Rosenberger, G. (Hrsg.) Krankheiten des Rindes, 2. unveränd. Aufl., Verlag Paul Parey, Berlin, Hamburg 1978b:068-9.

Stöber M, Dirksen G. „Festliegen“ des Rindes: Differentialdiagnostik und – therapie. Prakt Tierarzt. 1980;61, coll. vet.:55-63.

Stöber M, Gründer HD. Biochemische Blutuntersuchung. In: Gustav Rosenberger (Hrsg.) Die klinische Untersuchung des Rindes, 3., neubearb. u. erw. Aufl., Verlag Parey, Berlin, Hamburg 1990:215-30.

Stöber M, Gründer HD. In: Dirksen G, Gründer HD, Stöber M. Hrsg. Die klinische Untersuchung des Rindes . 3. Aufl. Berlin, Hamburg: Paul Parey; 1990.

Stöber M, Gründer HD. Krankheiten von Leber und Gallenblase. In: Dirksen, G., Gründer, H-D., Stöber, M. (Hrsg.) Innere Medizin und Chirurgie des Rindes Als „Krankheiten des Rindes“ begr. von G. Rosenberger 4., vollst. neubearb. Auflage, Verlag Parey, Berlin 2002a:627-65.

Stöber M, Scholz H. Hypomagnesämische Tetanien. In: Dirksen, G., Gründer, H-D., Stöber, M.(Hrsg.) Innere Medizin und Chirurgie des Rindes Als „Krankheiten des Rindes“ begr. von G. Rosenberger, 4., vollst. neubearb. Auflage, Verlag Parey, Berlin 2002b;:1090-101.

Stolla R, Schulz H, Martin R. Veränderungen im Krankheitsbild des peripartalen Festliegens beim Rind. Tierärztl Umschau. 2000;55:295-9.

Straube G, Scholz KH.Über die Einwirkung komplexer Wettervorgänge auf das vegetative Nervensystem Dtsch Med Wschr.1951;34:634-7.

Studer E. A veterinary perspective of on-farm evaluation of nutrition and reproduction. J Dairy Sci. 1998;81:872–6.

Swangchan-Uthai T, Chen Q, Kirton S, Fenwick M, Cheng Z, Patton J, Fouladi-Nashta AA, Wathes DC. Influence of energy balance on the antimicrobial peptides S100A8 and S100A9 in the endometrium of the postpartum dairy cow. Reproduction. 2013 Apr 29;145(5):527-39.

Tadich N, Tejeda C, Bastias S, Rosenfeld C, Green LE. Nociceptive threshold, blood constituents and physiological values in 213 cows with locomotion scores ranging from normal to severely lame. Vet J. 2013 Aug;197(2):401-5.

Taylor MS, Knowlton KF, McGilliard ML, Swecker WS, Ferguson JD, Wu Z, Hanigan MD. Dietary calcium has little effect on mineral balance and bone mineral metabolism through twenty weeks of lactation in Holstein cows. J Dairy Sci. 2009 Jan;92(1):223-37.

Thilsing–Hansen T, Jørgensen RJ. Hot Topic: Prevention of parturient paresis and subclinical hypocalcaemia in dairy cows by Zeolite A administration in the dry period. J Dairy Sci. 2001;84:691–3.

Thilsing-Hansen T, Jørgensen RJ, Østergaard S. Milk fever control principles: a review. Acta Vet Scand. 2002;43:1-19.

Tietze R. Untersuchungen zum Festliegen von Milchkühen im peripartalen Zeitraum und in der Laktation [Dissertation med. vet.]. Berlin: Freie Univ. Berlin; 2010.

Tromp SW. Progress in Biometeorology. Division B. Progress in Animal Biometeorology. The Effect of Weather and Climate on Animals. Swets u. Zeitlinger B. M., Amsterdam 1976.

Ungemach FR. Wasser- und Elektrolythaushalt-Infusionstherapie. In: Löscher, W., Ungemach, F. R., Kroker, R. Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren, 5., neubearb. Aufl., Blackwell Verlag GmbH, Berlin-Wien 2002:145-52.

Uysal KT, Weisbrock SM, Marino MW, Hotamisligil GS. Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF- α function. Nature. 1997 ;389:610-4.

Van Cromphaut SJ, Stockmans I, Torrekens S, Van Herck E, Carmeliet G, Bouillon R. Duodenal calcium absorption in dexamethasone-treated mice: functional and molecular aspects. Arch Biochem Biophys. 2007 Apr 15;460(2):300-5.

van Dorland HA, Richter S, Morel I, Doherr MG, Castro N, Bruckmaier RM. Variation in hepatic regulation of metabolism during the dry period and in early lactation in dairy cows. J Dairy Sci. 2009;92:1924–40.

van Metre DC, Callan RJ. Downer cows – diagnosis and assessment. Proceedings: 21st annual forum. American College of Vet Med. (CD) 2003: [zitiert vom 23.09.2006] 1–3. Verfügbar unter: <http://www.downcow.com/aquacow/pubs/downcowsvet/indicators%20and%20treatment.pdf> 120.

Vogel SR, Desrochers A, Lanthier I, Strina M, Babkine M. Acute compartment syndrome in the pelvic limb of a cow following biopsy of a skeletal muscle-associated hemangiosarcoma. J Am Vet Med Assoc. 2012 Feb 15;240(4):454-8.

Voigt D. Studie zur Wirksamkeit von Finadyne® RP zur unterstützenden Behandlung bei fieberhaften Puerperalstörungen des Rindes [Dissertation med. vet.]. Berlin: Freie Univ. Berlin; 2003.

Vollmar H. Der Einfluss des Wetters auf die Milchleistung des Rindes, dargestellt am Hamburger biometeorologischen System [Dissertation med. vet.]. Hannover: Tierärztliche Hochschule Hannover; 1981.

Waage S. Persisting hypocalcaemia in the cow. Predisposing factors. Nord Vet Med. 1984; 36: 273–81.

Waage S. Milk fever in the cow – course of disease in relation to the serum activity of aspartate aminotransferase, alanin aminotransferase, creatine kinase and gamma-glutamyltransferase. Nord Vet-Med. 1984b;36:282-95.

Waldron MR, Nonnecke BJ, Nishida T, Horst RL, Overton TR. Effect of lipopolysaccharide infusion on serum macromineral and vitamin D concentrations in dairy cows. J Dairy Sci. 2003;86:3440-6.

Warne JP. Tumour necrosis factor α : a key regulator of adipose tissue mass. Journal of Endocrinology. 2003;177:351-55.

Wehrend, A. Differentialdiagnosen zur Gebärpause. ATF-Fortbildung Reproduktionsmedizin Rind Modul 3: Internistische und chirurgische Probleme beim Rind, 8.-9.2.2003 in Gießen:12-6.

Wentink GH, van den Ingh TSGAM. Oral administration of calcium chloride-containing products: testing for deleterious side-effects. Vet Q. 1992;14:76-80.

Wiendjeck FW. Der Einfluss des Wetters auf das Auftreten der Gebärpause des Rindes [Dissertation med. vet.]. Hannover: Tierärztliche Hochschule Hannover; 1944.

Wiggers KD, Nelson DK, Jacobson NL. Prevention of parturient paresis by a low-calcium diet prepartum: a field study. J Dairy Sci. 1975;58:430-1.

Wilken H. Endotoxin-Status und Antioxidative Kapazität sowie ausgesuchte Stoffwechselfparameter bei gesunden Milch- und Mutterkühen [Dissertation med. vet.]. Leipzig: Univ. Leipzig; 2003.

Willms A. Der Einfluss von Chlorpheniramin, Ascorbinsäure und Thiamin auf die klinische Rekonvaleszenz, die Labmagenentleerung und den antioxidativen Status bei Kühen mit linksseitiger Labmagenverlagerung.[Dissertation med. vet.]. Leipzig: Univ. Leipzig; 2008.

Wilson GF. Development of a novel concept (Calcigard) for activation of calcium absorption capacity and prevention of milk fever. In: Thilsing-Hansen T, Hansen SS, Enemark J, Jørgensen R (Hrsg.). Proceedings: Hypocalcaemia, acidosis and calcium homeostasis. An Abildgaard Symposium held at the Royal Veterinary and Agricultural University, Copenhagen, Denmark; 16. + 17.08.2001:96–106.

Winkler K, Fürll M. Glucocorticoide in der Therapie der Gebärparese. Vortragszusammenfassung der 12. Jahrestagung, Fachgruppe „Innere Medizin und Klinische Labordiagnostik in der DVG“ 2003 Verlag der DVG Service GmbH:48-9.

Winter T. Plazentareifung beim Rind und Retentio secundinarum-Morphologisch-funktionelle Untersuchungen [Dissertation med. vet.]. Leipzig: Univ. Leipzig; 2007.

Wittek T, Fürll M. Dislocatio abomasi – eine „Downer“-Ursache? In: Gropp J, Ribbeck R (Hrsg.). Atypisches Festliegen beim Rind. Kongressband Internationaler Workshop. 2. Leipziger Tierärztekongress. 17.-19.01.2002; ISBN: 3-00-008948-9;2002:312–3.

Wittek T. Gebärparese- Warum erkranken ältere Kühe?-Eine Hypothese. In: Proceedings Internationale Konferenz: Prophylaxe von Herden- bzw. Produktionskrankheiten „ICPPD 2011“;7.-8.Oktober 2011; Leipzig 2011.

Wittum TE, Young CR, Stanker LH, Griffin DD, Perino LJ, Littledike ET. Haptoglobin response to clinical respiratory tract disease in feedlot cattle. Am J Vet Res. 1996 May;57(5):646-9.

Yoshino K, Katoh N, Takahashi K, Yuasa A. Purification of a protein from serum of cattle with hepatic lipidosis, and identification of the protein as haptoglobin. Am J Vet Res. 1992 Jun;53(6):951-6.

Young CR, Eckersall PD, Saini PK, Stanker LH. Validation of immunoassays for bovine haptoglobin. Vet Immunol Immunopathol. 1995 Nov;49(1-2):1-13.

Zebeli Q, Ametaj BN. Relationships between rumen lipopolysaccharide and mediators of inflammatory response with milk fat production and efficiency in dairy cows. J Dairy Sci. 2009 Aug;92(8):3800-9.

Zebeli Q, Beitz DC, Bradford BJ, Dunn SM, Ametaj BN. Peripartal alterations of calcitonin gene-related peptide and minerals in dairy cows affected by milk fever. Vet Clin Pathol. 2013 Mar;42(1):70-7.

Zepperitz H. Untersuchungen zur Diagnostik, Prophylaxe und Therapie der Gebärparese des Rindes unter besonderer Berücksichtigung des Verhaltens des ionisierten Calciums im Blut

und des Einsatzes von Vitamin D3 und 25- bzw. 1 α -Hydroxycholecalciferol. [Habilschr. med. vet.]. Leipzig: Univ. Leipzig; 1992.

Zepperitz H. Der Einfluss des Ausmelkens auf den Mineralstoffgehalt von Blut und Kolostrum sowie auf das Auftreten der Gebärparese bei Milchkühen in den ersten zwei Tagen nach der Geburt. Mh Vet-Med. 1990a;45:371-5.

Zepperitz H, Gürtler H, Glatzel E. Einfluß einer Applikation von Parevert® und Calciumgluconat-Infusionslösung® auf die Konzentration an ionisiertem Calcium im Blut und anderen Mineralstoffen im Blutplasma bei gesunden und an Gebärparese erkrankten Kühen. Mh Vet-Med. 1989;44:830-5.

Zepperitz H, Kiupel H. Untersuchungen zum Leberstoffwechsel bei Kühen mit Gebärparese und Gebärparesedisposition. Mh Vet-Med. 1990;45:747-55.

Zhang H, Halbleib M, Ahmad F, Manganiello VC, Greenberg AS. Tumor necrosis factor- α stimulates lipolysis in differentiated human adipocytes through activation of extracellular signal-related kinase and elevation of intracellular cAMP. Diabetes. 2002;51:2929-35.

Anhang

1.Klinikbogen

Ohrmarkennr.	Lfd. Nr.	Betrieb	Datum
--------------	----------	---------	-------

Anamnese

- | | | | |
|--|-----------------|------------|----|
| - Liegt fest seit | - Haltungsform: | Ab | Ls |
| - Wieviertes Kalb | - wie lange pp | | |
| - Geburt: normal zu früh Ks | Schweregeburt | übergangen | |
| - Kalb: obB Zwilling lebensschwach tot | | faultot | |
| - Gewicht: | - Geschlecht: | ♀ | ♂ |
| - Nachgeburt: obB Retentio | - Wetter: | | |
| - Geburtsprophylaxe (zB. Drenchen) | | | |

Klin. Untersuchung

- | | | | |
|---------------------|------------------|---------------|--------------------|
| - BCS: | | | |
| - Sensorium: | unbeeinträchtigt | Stupor | Koma |
| - Haltung/Lage: | Brust-Seiten | Seiten | autauskultatorisch |
| - Futteraufnahme: | obB | verringert | eingestellt |
| - Oberflächentemp.: | obB | kühl | kalt |
| - Kreislauf: | obB | zentralisiert | |
| - Rumination: | obB | vermindert | |
| - Euter: | obB | Mastitis | |
| - Gebärmutter: | obB | Retentio | Metritis |
| - Weitere Befunde | | | |

Diagnose

Therapie

Ausgang

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn apl. Prof. M. Fürll für die Überlassung des Themas und die hervorragende Betreuung der Arbeit.

Mein uneingeschränkter Dank gilt meinem Lehtierarzt und Chef Dr. Bernhard Kraus, ohne seine Unterstützung wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Des Weiteren gilt mein ausgesprochener Dank Herrn Andreas Richter für die schnelle statistische Aufbereitung der Daten und die uneingeschränkte Motivation, bei jeder Problematik mit Rat zur Seite zu stehen, ohne ihn wäre so vieles nicht möglich gewesen.

Ferner danke ich den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Labors der Medizinischen Tierklinik der Universität Leipzig für die schnelle und zuverlässige Aufarbeitung der Proben.

Auch Frau M. Bauer und den Mitarbeitern/innen des Zentrums für Transfusionsmedizin möchte ich recht herzlich für die Bestimmung von TNF- α danken.